

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – ICB  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**Paula Loures Valle Lima**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA VITAMINA D, E SUA  
CORRELAÇÃO COM FATORES DE RISCO PARA HIPOVITAMINOSE  
EM ADOLESCENTES**

Juiz de Fora  
2013

**PAULA LOURES VALLE LIMA**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA VITAMINA D, E SUA  
CORRELAÇÃO COM FATORES DE RISCO PARA HIPOVITAMINOSE  
EM ADOLESCENTES**

Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Biológicas na área de Imunologia e Doenças Infecto-Parasitárias.

**Orientador: Prof. Dr. Raúl Marcel Gonzáles Garcia**

Juiz de Fora

2013

## FICHA CATALOGRÁFICA

Lima, Paula Loures Valle.  
Avaliação dos níveis séricos da vitamina D, e sua correlação  
com fatores de risco para hipovitaminose em adolescentes /  
Paula Loures Valle Lima. -- 2013.  
129 f. : il.  
Orientador: Raúl Marcel Gonzáles Garcia  
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Biológicas: Imunologia e Genética, 2013.  
1. Vitamina D. 2. Adolescentes. 3. Avaliação nutricional e  
antropométrica. 4. Nível de atividade física. 5. PTH e Cálcio.  
I. Garcia, Raúl Marcel Gonzáles, orient. II. Título.

**PAULA LOURES VALLE LIMA**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA VITAMINA D, E SUA  
CORRELAÇÃO COM FATORES DE RISCO PARA HIPOVITAMINOSE  
EM ADOLESCENTES**

Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Biológicas na área de Imunologia (ou Genética e Biotecnologia).

Aprovada em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Raúl Marcel Gonzáles Garcia (Orientador)  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Herval de Lacerda Bonfante  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Professora Dra. Pâmela Souza Silva  
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

*Aos meus pais Paulo Afonso e Marisa, por sempre terem me proporcionado as condições necessárias para estudar e que sempre souberam estimular a mim a vontade de aprender. Não tenho palavras para agradecer a tudo que fizeram e fazem por mim*

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Federal de Juiz de Fora pela oportunidade de continuar os meus estudos, aprendendo mais sobre a vida.

Aos Professores do Curso de Mestrado, que me ensinaram com prazer e dedicação parte do que eu sei e, o que é mais importante, me ensinaram a aprender sozinha.

Ao meu querido Prof. Dr. Herval de Lacerda Bonfante, que sempre estar presente em todas as fases do meu aprendizado e pelo apoio incondicional.

Ao Prof. Dr. Carlos Magno da Costa Maranduba, que sempre acreditou no meu potencial e não me deixou desistir diante das grandes dificuldades.

Ao Prof. Dr. Adilson Fonseca Barros, que está presente em todas as minhas dificuldades e que me ensinou a confiar em mim.

Ao meu orientador Prof. Dr. Raúl Marcel Gonzáles Garcia, pelo apoio especial permanente que me prestou ao longo desse trabalho. Não posso deixar de expressar a minha eterna gratidão

Aos colegas de turma e de laboratório por terem tornado esse caminho mais agradável e prazeroso. Obrigado pelo apoio.

Aos funcionários e alunos da Escola Estadual Sebastião Patrus de Souza por proporcionar a realização do trabalho.

À Deus, pelo dom da vida e por se fazer presente em todos os momentos, iluminando meus caminhos e nas minhas dificuldades.

A minha querida avó Odete Campos, por todo amor, carinho, apoio e incentivo durante toda a minha vida. Amo você.

A meu irmão Francisco Loures, pela amizade, dedicação, sinceridade nas palavras, e sempre me estimulando a crescer profissional e pessoalmente. Obrigada por sempre estar me substituindo no trabalho.

Aos meus tios e primos que sempre me ajudaram a caminhar para o futuro.

## RESUMO

Atualmente, a insuficiência e deficiência de vitamina D tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo todo, em razão de suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças, entre elas, o diabetes melito tipo 2, a obesidade, hipertensão arterial, osteoporose, osteomalácia. Na população pediátrica, a vitamina D é importante no processo de desenvolvimento e mineralização óssea. Nesta fase o tecido osseo atinge sua quantidade máxima, assim a vitamina D é considerada um fator predominante para o risco de fratura na senescência. O objetivo do trabalho foi avaliar a ingestão e níveis séricos da vitamina D em adolescentes saudáveis do sexo feminino da idade de 15-18 anos, bem como, os fatores que podem influenciar a concentração de vitamina D: adiposidade, exposição ao sol, aplicação de filtro solar, atividade física. Além disso, foi avaliado a correlação dos níveis séricos de vitamina D e ingestão de vitamina D com os dados bioquímicos, pressão arterial, e com os fatores importantes para a manutenção de níveis adequados de vitamina D. A amostra constituiu de 69 alunas com idade média de 16,35. Avaliou-se dosagens bioquímicas (25-Hidroxi-vitamina D, paratormônio sérico, glicemia, cálcio total, fosfatase alcalina, transaminase glutâmica oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica, creatinina, fósforo), ingestão alimentar (diário alimentar de 3 dias), realização de atividade física (questionário estipulado por Florindo et al), análises antropométricas (peso, altura, IMC, gordura corporal), aferição da pressão arterial. Foi encontrado que 63,8% das adolescentes apresentavam hipovitaminose D. Apenas 7,24% das meninas ingerem quantidades adequadas de vitamina D. Foi observado uma relação inversamente proporcional entre PTH e os níveis séricos de vitamina D. Não foi encontrado nenhuma correlação entre os níveis séricos de vitamina D com medidas antropométricas, utilização de filtro solar, exposição ao sol, nível de atividade física, e ingestão de nutrientes (vitamina D, cálcio, fósforo). Houve uma relação inversamente proporcional entre a ingestão de vitamina D e níveis séricos de cálcio. Foi encontrado também uma correlação inversa entre a ingestão de cálcio e PTH. O estudo demonstrou uma alta incidência de hipovitaminose D nos adolescentes do sexo feminino e grande parte das adolescentes não ingerem quantidades adequadas de vitamina D. Os baixos níveis séricos de vitamina D pode

ocasionar um aumento de PTH, podendo no futuro acarretar um hiperparatireodismo secundário. Uma ingestão adequada de vitamina D proporciona uma absorção satisfatória de cálcio e conseqüentemente uma mineralização óssea adequada. Além disso, o estudo mostrou que uma ingestão satisfatória de cálcio é importante para a manutenção da função da paratireoide.

**Palavras-chaves:** vitamina D, adolescentes, avaliação nutricional, avaliação antropométrica, nível de atividade física, PTH, cálcio.

## ABSTRACT

The insufficiency and deficiency of vitamin D has been considered a public health problem worldwide, in reason of its implications in the development of several diseases, among them diabetes mellitus type 2, obesity, arterial hypertension, osteoporosis, osteomalacia. In the pediatric population, vitamin D is important in development and bone mineralization. In these individuals, the bone tissue reaches its maximum amount, so vitamin D is considered a predominant factor for fracture risk in senescence. The objective of this study was to evaluate the intake and serum levels of vitamin D in healthy female adolescent of the age of 15-18 years, as well as the factors that may influence the concentration of vitamin D: adiposity, sun exposure, applying sunscreen, physical activity. Furthermore, we evaluated the correlation of serum vitamin D and vitamin D intake with biochemical data, blood pressure, and the important factors for the maintenance of adequate levels of vitamin D. The sample consisted of 69 students with an average age of 16.35. We evaluated biochemical dosages (25-hydroxy-vitamin D, parathyroid hormone, serum glucose, total calcium, alkaline phosphatase, glutamic-oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase, creatinine, phosphorus), food intake (three-day dietary records), conducting activity physical (questionnaire stipulated by Florindo et al), analyzes anthropometric (weight, height, BMI, body fat), blood pressure measurement. It was found that 63.8% of adolescents had hypovitaminosis D. Only 7.24% of girls ingest adequate amounts of vitamin D. We observed an inverse relationship between PTH and serum levels of vitamin D. We found no correlation between serum levels of vitamin D with anthropometric measurements, use of sunscreen, sun exposure, physical activity, and intake of nutrients (vitamin D, calcium, phosphorus). There was an inverse relationship between vitamin D intake and serum calcium levels. We also found an inverse correlation between the intake of calcium and PTH. The study demonstrated a high incidence of hypovitaminosis D in female adolescents and most of the teenagers do not ingest adequate amounts of vitamin D. The low serum levels of vitamin D can lead to increased PTH and may in the future cause a secondary hyperparathyroidism. Adequate intake of vitamin D provides a satisfactory absorption of calcium and consequently a proper bone mineralization.

Furthermore, the study showed that a satisfactory intake of calcium is important to maintain parathyroid function.

**Key words:** Vitamin D, adolescents, nutritional evaluation, assessment anthropometric, physical activity level, PTH, calcium.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de síntese da vitamina D.....	24
Figura 2: Correlação entre os níveis séricos de vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos de PTH.....	60
Figura 3: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos de Cálcio.....	60
Figura 4: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos de Fósforo.....	61
Figura 5: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos TGO.....	61
Figura 6: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos TGP.....	62
Figura 7: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos fosfatase alcalina.....	62
Figura 8: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis glicêmicos.....	63
Figura 9: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a porcentagem de gordura corporal.....	64
Figura 10: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a circunferência da cintura.....	65
Figura 11: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e o IMC.....	65
Figura 12: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a pressão arterial diastólica.....	67
Figura 13: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a pressão arterial sistólica.....	67
Figura 14: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a ingestão de vitamina D.....	72
Figura 15: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a ingestão de cálcio.....	72

Figura 16: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a ingestão de fósforo.....	73
Figura 17: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e TGP.....	74
Figura 18: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e TGO.....	74
Figura 19: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e glicemia.....	75
Figura 20: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e fósforo.....	75
Figura 21: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e fosfatase alcalina.....	76
Figura 22: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e níveis séricos de cálcio.....	76
Figura 23: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e PTHi.....	77
Figura 24: Correlação entre a ingestão de Cálcio e ingestão de Vitamina D.....	78
Figura 25: Correlação entre a ingestão de Cálcio e PTHi.....	78

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Perfil da população de adolescentes do sexo feminino estudada.....	56
Tabela 2: Características étnicas da população de adolescentes do sexo feminino estudada*.....	56
Tabela 3: Níveis séricos da vitamina D da população de adolescentes do sexo feminino.....	58
Tabela 4: Dosagens bioquímicas referentes da população de adolescentes do sexo feminino.....	59
Tabela 5: Porcentagens dos níveis séricos de marcadores bioquímicos da população de adolescentes do sexo feminino.....	59
Tabela 6: Avaliação Antropométrica da população de adolescentes do sexo feminino.....	64
Tabela 7: Avaliação da Pressão Arterial da população de adolescentes do sexo feminino.....	66
Tabela 8: Avaliação da realização de atividade física da população de adolescentes do sexo feminino.....	68
Tabela 9: Avaliação a exposição ao sol da população de adolescentes do sexo feminino.....	69
Tabela 10 Avaliação Nutricional da ingestão da população de adolescentes do sexo feminino.....	70
Tabela 11: Percentual de adolescentes do sexo feminino que ingerem quantidades suficientes de nutrientes.....	71

## LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Valores séricos da vitamina D.....	49
Quadro 2: Quantidade de ingestão de substância de adolescentes de 14 a 18 anos (RDA- Recommended Dietary Allowance) (AI - Ingestão Adequada).....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ais	Ingestão adequada
ALP	Fosfatase alcalina
CDK	Doença crônica renal
CYP24	Enzima 24-hidroxilase
CYP27B1	Enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase
DAE	Drogas antiepiléticas
DBP	Proteína ligadora da vitamina D
DNA	Acido desoxirribonucleico
G	Gramma
GH	Hormônio de crescimento
IFN- $\gamma$	Interferon $\gamma$
IGF-1	Fator de crescimento de insulina 1
IL	Interleucina
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IOF	Fundação Internacional de Osteoporose
IU	Unidade internacional
MAPK	Proteínas quinases ativadas por mitôgeno
Mcg	Micrograma
Mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
NF-KB	Fator nuclear kappa B

NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
Ng	Nanograma
Nmol	Nanomoles
NOF	Fundação Nacional de Osteoporose
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
pg/mL	Picograma por mililitro
PTH	Paratormônio sérico
PTHi	Paratormônio sérico intacto
RANKL	Fator nuclear Kappa B
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensageiro
SUS	Sistema Único de Saúde
SZA	Angulo zenital solar
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacético
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF- $\alpha$	Fator necrosante tumoral $\alpha$
$\mu$ g	Micrograma
U/L	Unidade por volume
UL	Valores máximos tolerados de ingestão
UV	Ultravioleta
UVB	Ultravioleta B, onda média
VDR	Receptor de vitamina D
VDRE	Elemento de resposta da vitamina D

WHO	Organização Mundial de Saúde
1,25(OH)2D3	1 $\alpha$ ,25-diidroxivitamina D
25(OH)D3	25-hidroxivitamina D
25-OHase	Enzima D3-25-hidroxilase
1 $\alpha$ -OHase	Enzima 25(OH)1 $\alpha$ -hidroxilase

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>1.1 Histórico da vitamina D</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>1.2 Mecanismo de síntese de vitamina D</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>1.3 Mecanismo molecular de ação da vitamina D</b> ...	Erro! Indicador não definido.
<b>1.4 Mecanismo fisiológico da ação de vitamina D</b> ...	Erro! Indicador não definido.
<b>1.5 Vitamina D, Saúde e Doença</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>1.6 Fatores de risco da hipovitaminose D</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>1.7 Vitamina D e Adolescência</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>1.8 Disponibilidade e Ingestão da vitamina D</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>1.9 Osteoporose: Problema Mundial</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>2.1 Objetivos Gerais</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3.1 Aspectos éticos</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3.2 Amostra</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3.3 Critérios de inclusão</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3.4 Critérios de exclusão</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3.5 Protocolo de estudo</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3.6 Aplicação do questionário</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3.7 Coleta de sangue</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3.8 Análise de ingestão alimentar</b> .....	Erro! Indicador não definido.
<b>3.9 Avaliação antropométrica</b> .....	Erro! Indicador não definido.

3.9.1	Peso e estatura.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.9.2	Pregas de adiposidade subcutânea.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.9.3	Perímetros .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>3.10</b>	<b>Avaliação da pressão arterial.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>3.11</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.1</b>	<b>Caracterização da amostra .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.2</b>	<b>Avaliação bioquímica .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.3</b>	<b>Relações das análises bioquímicas com os níveis séricos de vitamina D .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.4</b>	<b>Avaliação antropométrica .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.5</b>	<b>Relações entre as análises antropométricas e os níveis séricos de vitamina D .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.6</b>	<b>Análise da pressão arterial nas adolescentes....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.7</b>	<b>Correlação entre a pressão arterial e os níveis séricos de vitamina D .</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.8</b>	<b>Avaliação da atividade física e sua correlação com os níveis séricos de vitamina D .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.9</b>	<b>Avaliação da exposição solar .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.10</b>	<b>Relação da exposição solar, utilização de filtro solar e os níveis séricos de vitamina D .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.11</b>	<b>Análise da ingestão alimentar.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.12</b>	<b>Correlação da ingestão de nutrientes com os níveis séricos de vitamina D .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.13</b>	<b>Correlação da ingestão de vitamina D com os dados bioquímicos ....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>4.14</b>	<b>Correlação da ingestão de cálcio com ingestão de vitamina D e PTHi</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>8 ANEXOS .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>Anexo A: Aprovação do comitê de ética.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>Anexo C: Questionário sobre a saúde e exposição ao sol.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>Anexo D: Questionário da atividade física estipulada por Florindo et al. em 2006 .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>Anexo E: Regitro alimentar de 3 dias.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>Anexo F: Tabela de avaliação do índice de massa corporal .</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>Anexo G: Tabela de classificação da porcentagem de gordura corporal.....</b>	<b>126</b>
<b>Anexo H: Tabela de análise da circunferência de cintura .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>Anexo I: Tabela de análise da pressão arterial de acordo com a I Diretriz Brasileira de hipertensão arterial, 2005 .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 HISTÓRICO DA VITAMINA D

Em 1650 foi publicado o primeiro livro sobre o raquitismo (HOCHBERG, 2003). Desde então houve uma grande evolução no conhecimento da fisiologia do raquitismo e da osteomalácia.

Glisson, em 1651, descreveu o primeiro caso clínico de hipovitaminose D, relacionando a vitamina D e o raquitismo em crianças, doença comum na Inglaterra naquela época. A relação entre a falta de sol e o raquitismo foi primeiramente reconhecida no começo do século XX, em 1920. Nesta mesma época, a cura do raquitismo pela exposição ao sol foi reportada (HOLICK, 1994).

Na década de 1930, descobriu-se que a exposição à luz solar e/ou ultravioleta artificial formavam a vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol). Em meados dos anos 1960, esta vitamina começou a ser considerada como um hormônio esteróide e seu derivado ativo (25-hidroxivitamina) foi identificado no final desta mesma década (NORMAN, 2001).

Em 1971, a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] foi isolada por Kodicek e Norman e sua estrutura química foi identificada por Holick. Nesta mesma década, Lawson demonstrou que este metabólito é transformado no sistema renal a partir da hidroxilação da enzima 25(OH) 1 $\alpha$ -hidroxilase [1 $\alpha$ -OHase] antes de agir em todo o organismo (NISHII e OKANO, 2001).

A deficiência de vitamina D como doença teve sua prevalência aumentada após a revolução industrial (PREMAOR e FURLANETTO, 2006), como causa do raquitismo em criança e osteomalácia em adultos; estes pacientes apresentavam uma mineralização deficiente. O processo de mineralização óssea ocorre com a deposição de cálcio e fósforo na matriz orgânica do osso após esta ter sido sintetizada e depositada pelos osteoblastos. Então, para que ocorra uma mineralização normal, é necessário que o cálcio e o fósforo estejam em quantidades adequadas nos locais de mineralização e que as funções metabólicas e de transporte dos osteoblastos e condrócitos estejam normais. Se a matriz óssea não

for mineralizada de maneira adequada pode ocorrer o aparecimento do raquitismo, osteomalácia e osteoporose. (PREMAOR e FURLANETTO, 2006).

De acordo com Anderson, May e Morris (2003), a vitamina D é um hormônio que controla os níveis séricos de fósforo e cálcio e mantém o metabolismo ósseo e a função neuromuscular adequados. Sua deficiência pode originar osteoporose, osteomalácia, dores generalizadas, fraqueza muscular e riscos de quedas e fraturas, situação esta que pode ser agravada no idoso em uso de drogas antiepilépticas (DAE).

## **1.2 MECANISMO DE SÍNTESE DE VITAMINA D**

A principal fonte de vitamina D é a exposição solar, que depende da latitude, da estação do ano, da pigmentação da pele, dos tipos de vestimentas, do uso de protetor solar e da faixa etária. Ela também pode ser obtida através da dieta. As fontes dietéticas que possuem maior percentual dessa substância são alguns alimentos como: salmão, sardinha, ovos, leite, azeite, manteiga, oleaginosas e cereais matinais (OFFERMANN et al., 1978).

A pele é o único sítio capaz de produzir vitamina D nos seres humanos. A exposição da pele aos raios ultravioleta induz a conversão da pró-vitamina D ou 7-deidrocolesterol, que é produzida tanto na derme quanto na epiderme, em pré-vitamina D (HOLICK et al., 1977). Como este processo ocorre principalmente próximo ao leito capilar, ele não é influenciado por alterações de temperatura externas ao corpo humano (HOLICK, 1995). Uma vez produzida, a pré-vitamina D forma homodímeros, transformando-se em vitamina D. Assim, a vitamina D entra na corrente sanguínea e se liga a uma globulina, a Proteína Ligadora da Vitamina D (DBP), transportando-a a vários órgãos alvos, como o fígado e rins. A vitamina D também pode circular ligada à albumina (VERBOVEN et al., 2002).

Quando a vitamina D é ingerida, ela é absorvida rapidamente pelo intestino delgado, e, posteriormente, incorporada a quilomícrons e transportada para o fígado. O restante do metabolismo da vitamina D ingerida é realizado da mesma forma ao da vitamina D sintetizada pela pele (HOLICK, 1999; PREMAOR e FURLANETTO, 2006).

No retículo endoplasmático das células hepáticas a vitamina D sofre uma hidroxilação no carbono 25 pela enzima D3-25-hidroxilase (25-OHase) e é transformada em 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3], a forma ativa da vitamina D (LEHMANN e MEURER, 2010). Aproximadamente 75% da vitamina D que está na corrente sanguínea é convertida a 25(OH)D3 em sua primeira passagem pelo fígado (PREMAOR & FURLANETTO, 2006).

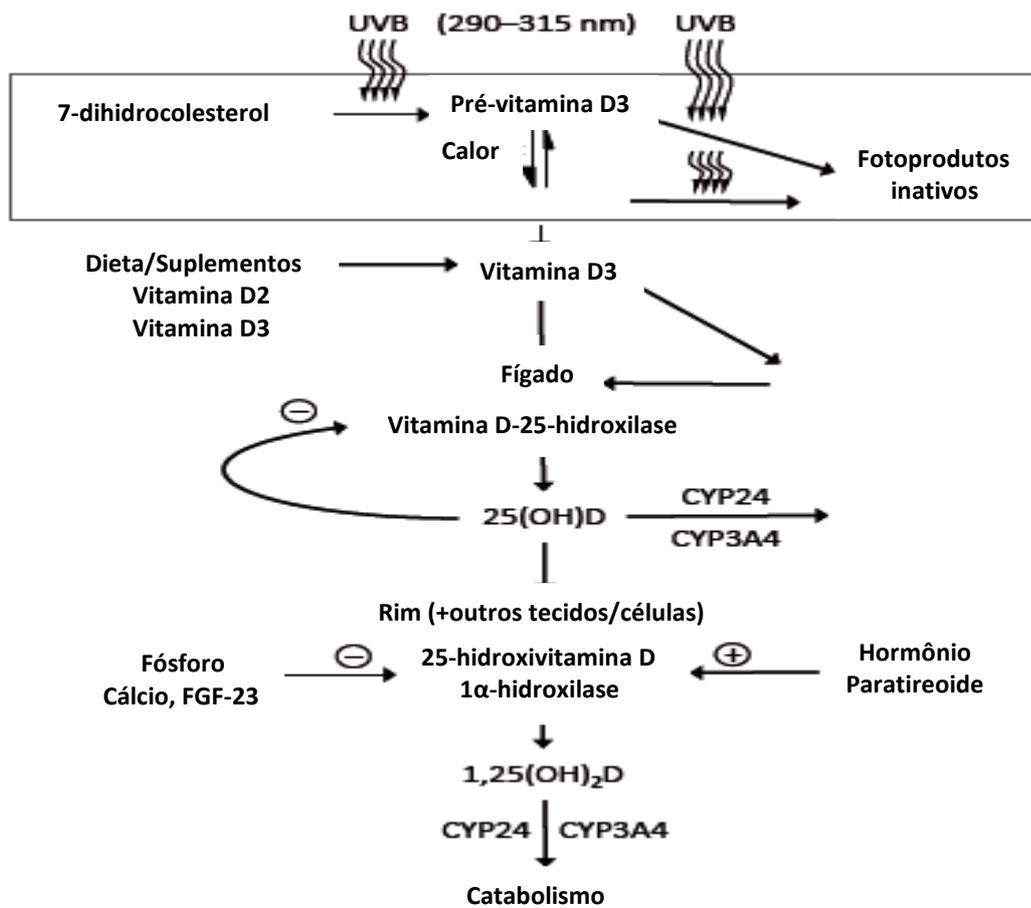


Figura 1: Mecanismo de síntese da vitamina D. (Modificado de TSIARAS, W.G.; WEINSTOCK, M.A. 2011. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol*, 91: 115-124).

As mitocôndrias das células dos túbulos contorcidos proximais do rim possuem a enzima 25(OH)1α-hidroxilase (1α-OHase), que é uma ferredoxina renal e faz parte do citocromo P450. Esta enzima transforma 25(OH)D em 1α,25dihidroxivitamina D [1,25(OH)2D], sendo a forma mais ativa deste hormônio (HAUSSLER e MCCAIN, 1977).

A conversão da vitamina D em [1,25(OH)2D] ocorre principalmente nos rins, mas pode ocorrer em outros tecidos do organismo como próstata, mama e colón (HOLICK, 2004). Além disso, condições fisiológicas específicas podem contribuir para a diminuição dos níveis circulantes de 1,25(OH)2D como tuberculose, artrite reumatoide, doença renal crônica. A produção primária extrarrenal da enzima 1 $\alpha$ ,25dihidroxitamina D também serve como um fator autócrino/parácrino com funções celulares específicas em, por exemplo, células da paratireoide, células pancreáticas e monócitos (HEWISON et al., 2004).

Os níveis de 25(OH)D se mantêm relativamente constantes na corrente sanguínea, apresentando uma meia-vida plasmática de aproximadamente 2 a 3 semanas. Já a 1,25(OH)2D apresenta níveis séricos muito variados e sua meia-vida é de aproximadamente de 6 horas (PREMAOR e FURLANETTO, 2006).

Concentrações séricas de vitamina D atingem níveis máximos após 24 a 72 horas de exposição à radiação UV. Entretanto, níveis de vitamina D declinam exponencialmente com sua meia-vida sérica variando de 36 a 78 horas (ADAMS et al., 1982). Como uma molécula solúvel em lipídio, a vitamina D pode ser absorvida pelos adipócitos e armazenada em depósitos subcutâneos ou em gorduras. A distribuição da vitamina D no interior do tecido adiposo prolonga sua meia-vida em aproximadamente 2 meses (BLUM et al., 2008).

A vitamina D é capaz de gerar vários metabolitos além da 1,25(OH)2D como: 24R,25-dihidroxitamina D; 24,25-hidroxitamina e 24S 25- dihidroxitamina. Estes são produzidos principalmente no rim pela enzima 24-OHase. Estes metabolitos podem corresponder à forma inativa da 25(OH)D (HENRY, 2001; VAN LEEUWEN et al., 2001). O calcitriol (1,25(OH)2D) também induz a sua própria destruição pelo aumento da expressão de 24-OHase (HOLICK, 2003; HOLICK, 1994).

### **1.3 MECANISMO MOLECULAR DE AÇÃO DA VITAMINA D**

Observações mostraram que os metabólitos da vitamina D interagem com extratos de proteínas intestinais o que levou à identificação do receptor da vitamina D (VDR), um membro da superfamília de receptores esteroides. O VDR é uma fosfoproteína que liga o hormônio [1,25(OH)2D3] com alta afinidade e regula a

expressão de genes via dedos de zinco na molécula de DNA. Ele é também considerado um fator transcricional que ativa a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . A presença do VDR nos tecidos que não participam na homeostasia do íon mineral, levou à descoberta de outras funções para o hormônio da vitamina D (DUSSO et al., 2005). Sabe-se que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  pode regular mais de 60 genes situados em diferentes tecidos do organismo (NORMAN, 2008; GUYTON et al., 2003).

Quando a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  se une a esses receptores, a vitamina D pode afetar a proliferação e diferenciação celular, a resposta inflamatória, o sistema imune e o endócrino, a sensibilidade celular à insulina e o metabolismo de lipídios. Assim, o metabolismo da vitamina D é importante para os hormônios imunorreguladores, pois ativam monócitos e suprimem a proliferação de linfócitos; afeta a produção de imunoglobulina e a síntese de citocinas (ROSTAND e WARNOCK, 2008).

Os receptores de vitamina D estão presentes nos monócitos, linfócitos B e linfócitos T ativados, além de outras células. Os macrófagos expressam o VDR, bem como as enzimas do citocromo P450 necessárias para a produção da vitamina D. Os linfócitos T ativados e, possivelmente, as células B expressam  $1\alpha$ -hidroxilase e VDR somente após a ativação (MORO et al., 2008). Estudos demonstram que os linfócitos T  $\text{CD4}^+$  ativados (Th1, Th2, Th17) são alvos preferenciais da vitamina D. O calcitriol pode inibir as células Th1 e a produção das citocinas IL-2 (interleucina-2), IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$  (fator necrosante tumoral- $\alpha$ ) (LEMIRE e ARCHER, 1991).

Provvedini et al. (1983) ao analisarem os leucócitos de seis indivíduos normais, que apresentavam populações enriquecidas de linfócitos e monócitos, observaram a presença de receptores de vitamina D nos monócitos mas não nos linfócitos B e T. Em contrastes, nas linhagens malignas humanas dos linfócitos B e T encontraram o VDR, evidenciando a associação entre a expressão do VDR e atividade mitótica dos linfócitos. Além disso, observaram também mudanças morfológicas nos monócitos tratados com  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , se diferenciando em macrófagos. Em adição, esses monócitos exibiam um aumento de quatro vezes na atividade  $\beta$ -acetilglucosaminidase quando comparados às células não tratadas do mesmo doador. Este aumento acelera a maturação de monócitos a macrófagos. Este trabalho evidencia que monócitos humanos têm receptores específicos para a vitamina D.

A habilidade da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inibir a multiplicação e a diferenciação de diversos tipos celulares sugere que ela pode ser utilizada na prevenção de cânceres, já que a vitamina D tem a função de modular o sistema imune e controlar o sistema endócrino. Isso dá evidências da relação entre a deficiência de vitamina D com o câncer, doenças autoimunes, hipertensão e diabetes (DUSSO et al., 2004).

Outros estudos mostram que o VDR pode ser ativado por dois mecanismos. Um envolve a ativação do VDR nuclear e a regulação transcricional de muitos genes responsáveis pela produção de vitamina D no organismo. O outro consiste na ativação de sinais não genômicos via, principalmente, proteínas quinases ativadas por mitôgeno (MAPK) e mobilização de cálcio nas células alvo (MARCINKOWSKA, 2001; KHANAL e NEMERE, 2007).

O efeito biológico do 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> é desencadeado a partir da associação entre a vitamina D e os receptores celulares específicos (VDR – receptores da vitamina D), predominantemente nucleares, com afinidade mil vezes maior por esse metabólito, se comparado ao princípio biológico 25(OH)D<sub>3</sub>. Este complexo VDR-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se une ao receptor X do ácido retinóico (RXR) resultando em um heterodímero (DUSSO et al., 2005). Uma vez formado, este complexo interage com o elemento de resposta da vitamina D (VDRE) no DNA. Essa interação leva à transcrição dos genes seguida da síntese de RNAm para várias proteínas, tais como osteocalcina e fosfatase alcalina nos osteoblastos e a proteínas, como por exemplo a calbindina, que têm afinidade por cálcio e assim aumentam a captação deste íon (CHAMPE, 2006; DUSSO et al., 2005).

O gene do VDR se localiza no braço longo do cromossomo 12 (12q 12-14) e é composto por 10 exons, sendo que o primeiro não é transcrito. Modificações no locus do gene VDR podem atuar como coadjuvante de doenças como o câncer de próstata, doença inflamatória intestinal, osteoporose, tuberculose, hipertireoidismo secundário, psoríase, lúpus eritematoso, artrite reumatoide, diabetes tipo I e esclerose múltipla (UITTERLINDERN et al., 2004; BIRLEA, et al., 2008). Isso é decorrente da variação alélica que afeta a atividade do receptor e, subsequente, efeitos *downstream* mediados pela vitamina D, tais como absorção e excreção de cálcio, e modulação da proliferação e diferenciação celular. A variação na habilidade para sintetizar a vitamina D, incluindo o polimorfismo no gene VDR, pode ser um fator contribuinte para aumentar a suscetibilidade às infecções, principalmente, tuberculose (LEANDRO et al., 2009).

Mutações no VDR podem ocasionar uma hipocalcemia hereditária que confere aos pacientes insensibilidade da célula à 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (HAUSSLER et al., 1997).

Macedo et al. (2008) procuraram mutações no VDR e analisaram suas consequências funcionais em quatro pacientes com raquitismo e alopecia, foi descoberto que essas mutações resultaram em uma redução da ação da vitamina D, mesmo tratando os pacientes com doses crescentes da vitamina.

Através desse mecanismo molecular, a vitamina D mantém a eficiência do intestino de absorver quantidades eficientes de cálcio e fósforo; controla a remodelação óssea; suprime a função da paratireoide (síntese do PTH), ações importantes para a fisiologia e integridade do esqueleto (DUSSO et al., 2005).

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode alterar a expressão de genes durante a osteoclastogênese afetando a síntese da matriz protéica e assim pode regular a mineralização óssea, o que é essencial para o crescimento ósseo. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode também regula a maturação de osteoclastos via receptores para o fator nuclear kappa B (RANKL) e desta forma ativa a reabsorção óssea, o que é fundamental para a remodelação óssea e crescimento esquelético (DOSSING e STERN, 2005).

Desta forma as ações mais importantes da vitamina D são a regulação e a manutenção dos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, aumentando a captação intestinal, minimizando a perda renal e estimulando a formação óssea, quando necessária (CHAMPE, 2006).

#### **1.4 MECANISMO FISIOLÓGICO DA AÇÃO DE VITAMINA D**

A principal ação da 1,25(OH)<sub>2</sub>D é contribuir para manter níveis séricos e extracelulares de cálcio constantes. O mecanismo do calcitriol melhor estabelecido é a estimulação do transporte ativo do cálcio da luz do duodeno para o sangue. Acredita-se que este processo ocorra através de 3 mecanismos: canais de cálcio, proteínas ligadoras de cálcio (calbidina) e uma bomba trocadora de prótons (LEVINE, 2005). Além disso, ela pode regular os níveis plasmáticos de fósforo (CHAMPE, 2006).

A vitamina D também é essencial para controlar a remodelação óssea e suprimir a função da paratireoide (DUSSO et al., 2005).

Os níveis de cálcio ionizado devem ser mantidos dentro de uma estreita faixa de variação, a sua queda é percebida pela glândula paratireóide, provocando, assim, a liberação do paratormônio (PTH) e o desencadeamento de uma cascata de reações com o objetivo de elevar a calcemia. O PTH ao ser liberado atuará nos rins, com o objetivo de aumentar a síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> através do estímulo da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase. O hormônio também irá agir nos rins reduzindo a excreção de cálcio e favorecendo a eliminação de fósforo. Quando o cálcio atinge uma concentração adequada, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reduz a secreção de PTH através de um mecanismo de *feedback* negativo (CLEMENTS et al., 1992; LEVINE, 2005).

O efeito fosfatúrio é importante, pois o fósforo leva à formação do complexo cálcio-fósforo, diminuindo a disponibilidade de Ca livre (CHAMPE, 2006).

O gene do promotor de PTH contém VDRE (elemento de resposta a vitamina D) que age de uma maneira negativa (LIU et al., 1996). A falta do *feedback* de 1,25(OH)<sub>2</sub>D sobre o promotor de PTH é pronunciado na deficiência da vitamina D que combinado com hipocalcemia resulta em uma hiperplasia na paratireoide e hiperparatireoidismo secundário. A correção do crescimento da glândula tireoide e dos níveis de PTH em camundongos *knockout* para VDR através de suplemento de cálcio indica, entretanto, que o feedback de 1,25(OH)<sub>2</sub>D sobre a produção de PTH não é essencial e que a concentração de cálcio no fluido extra-celular é o maior regulador da síntese e secreção de PTH e a proliferação das células da paratireoide (LI et al., 1998).

A calcitonina parece participar do metabolismo da vitamina D, assim como ter uma ação secundária sobre o PTH. O trabalho de Skinki et al., 1999, indicou que a calcitonina poderia diminuir a circulação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Por outro lado, a calcitonina pode estimular a expressão de 1 $\alpha$ -hidroxilase. Isto mostra que ainda não está claro o mecanismo da calcitonina sobre a vitamina D.

O intestino também apresenta importante papel para a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, estimulando a absorção de cálcio e fósforo. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D aumenta a absorção de cálcio através do aumento mediado pelo VDR na transcrição de genes específicos envolvidos na absorção ativa do cálcio (MORRIS et al., 1991), como os genes responsáveis pela transcrição da calbidina-D9k, proteína específica das células intestinais (DARWISH e DELUCA, 1996).

Estudos *in vitro* têm mostrado que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D é capaz de regular a transcrição de genes de osteoblastos, diferenciação e mineralização (RICKARD et

al., 1991). A produção de proteínas de matriz óssea tal como colágeno tipo 1, osteopenia e osteocalcina deve ser regulada por vitamina D já que os genes para essas proteínas possuem VDRE dentro de suas regiões promotoras. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D, em associação com outros fatores, incluindo PTH, também induz osteoclastogênese por estimulação da diferenciação de ossos derivados da medula pró-mielócitos e de monócitos para a ativação de osteoclastos (ABE et al., 1981). Este processo ocorre de maneira indireta através do aumento da expressão do fator derivado de osteoblastos, RANKL (ativador do receptor de NF-κB), que promove a diferenciação osteoclástica (SUDA et al., 1995).

Estudos têm sugerido que o PTH requer 1,25(OH)<sub>2</sub>D para estimular a reabsorção óssea e normalizar o nível sérico de cálcio no sangue (LEVINE, 2005.). Entretanto, existem evidências de que 1,25(OH)<sub>2</sub>D também pode mediar o processo de mineralização, sugerindo que 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode ser importante para a iniciação do processo de remodelamento ósseo no caso de reparação de microfraturas (LANGDAHL et al., 1996). Isto é, a atividade osteoclástica induzida pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode fornecer o cálcio para o processo de mineralização óssea, em vez de somente manter o cálcio sérico (ERIKSEN et al., 1989).

Talvez o mais importante efeito da 1,25(OH)<sub>2</sub>D no rim é o feedback negativo sobre a concentração de 1,25(OH)<sub>2</sub>D na circulação através da supressão da atividade renal da 1α-hidroxilase (CYP27B1) e estimulação renal da atividade 24-hidroxilase (CYP24) (ITOH et al., 1995). A 1,25(OH)<sub>2</sub>D atua também na reabsorção de cálcio renal (túbulo distal) (FRIEDMAN e GESEK, 1993; ERBEN et al., 2002). Além disso, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode aumentar a expressão da proteína renal envolvida no transporte de cálcio, a calbindina-D28K (ARMBRECHT et al., 1989).

## **1.5 VITAMINA D, SAÚDE E DOENÇA**

Alguns trabalhos discutem o papel da vitamina D em outros processos fisiológicos, além da sua ação na mineralização óssea e atividade anti-tumoral. Este hormônio age como regulador da imunidade inata, aumentando a fagocitose das populações de monócitos e macrófagos (ROSTAND e WARNOCK, 2008; TOKUDA e LEVY, 1996). Há evidências de que a 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> modula a proliferação,

diferenciação e funções autoimunes dessas células mostrando que a vitamina D apresenta propriedades imunológicas (MANOLAGAS et al., 1989).

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> é um potente fator de diferenciação para processos hematopoiéticos; um agente antiproliferativo para muitas células cancerosas como câncer de próstata e cólon de útero, além de ser um agente imunossupressor (RIGBY et al., 1987). Diante disso, conclui-se que a deficiência de vitamina D pode ajudar na evolução de neoplasias malignas.

Diversos genes de células cancerosas epiteliais de próstata, colón e mama, como p21, p27, CDK2 são positivamente (pela estimulação da diferenciação celular) ou negativamente (pela supressão da diferenciação celular) regulados pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D (NAGPAL e RATHNACHALAM, 2005). Diversos estudos mostram uma relação inversa entre a taxa de mortalidade com câncer de próstata e mama com exposição à luz ultravioleta (NAGPAL e RATHNACHALAM, 2005; KRISHNAM et al., 2003).

O trabalho realizado por Thomasset (1994) indicou que, *in vivo*, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> é particularmente efetiva na prevenção de doenças auto-imunes como lúpus. Análogos sintéticos de vitamina D<sub>3</sub> que se ligam aos receptores VDR, mas não tem efeito hipercalcêmico *in vivo* têm sido desenvolvidos para uso terapêutico.

Adorini et al. (2004) também demonstraram que além da prevenção, a vitamina D pode ser utilizada no tratamento de doenças autoimunes como a artrite, diabetes tipo 1.

Mecanismos pelos quais a vitamina D pode afetar a homeostasia da glicose incluem a regulação da função da célula B pancreática e da sensibilidade dos tecidos à insulina (SHOELSON et al., 2006). Assim a deficiência de vitamina D pode levar à diminuição da sensibilidade celular à insulina e, conseqüentemente, induzir a hiperglicemia (BORISSOVA et al., 2003; MATHIEU et al., 2005).

A vitamina D também participa de dois aspectos importantes da função neuromuscular: força e equilíbrio. Especialmente no que se refere à célula muscular esquelética, sabe-se que a vitamina D através do VDR, exerce ações que envolvem desde a síntese proteica até a cinética de contração muscular, que repercutem na capacidade de realizar movimentos rápidos, evitando quedas (PEDROSA e CASTRO, 2005).

Diante disso, a hipovitaminose D pode estar associada ao aumento de quedas e fraturas, principalmente, em idosos (LIPS, 2006).

A papel da vitamina D no desenvolvimento da doença renal crônica (CDK) tem emergido. O rim é um órgão chave no metabolismo e funcionamento normal da vitamina D (ZEHNDER et al., 2008).

Insuficiência renal juntamente com hipovitaminose D e subsequente hiperparatireoidismo secundário estão envolvidos com morbidade e mortalidade cardíaca (TOUSSAINT e KERR, 2007). De fato, estudos observacionais sugerem fortemente que distúrbios no metabolismo ósseo e mineral apresentam um papel importante no desenvolvimento de calcificação vascular e doença vascular em pacientes afetados por CDK (TOUSSAINT e KERR, 2007). Além disso, a redução dos níveis de vitamina D em pacientes com CDK está associada com o aumento da desregulação da resposta inflamatória e estresse oxidativo. Todos esses fatores podem ser implicados na associação entre CDK e doença cardiovascular (ZEHNDER et al., 2008).

VDRs estão presentes em uma grande variedade de tipos celulares incluindo cardiomiócitos. Recentemente, um estudo reportou que pacientes com pressão sanguínea alta e que possuem uma variante do gene para a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase apresentam duas vezes mais chance de ter insuficiência cardíaca congestiva (WILKE et al., 2009).

Camundongos *knockout* para o receptor da vitamina D (VDR) apresentaram níveis aumentados de renina e da pressão arterial. Além disso, a administração da 1,25(OH)<sub>2</sub>D em camundongos *wild type* diminuiu a expressão do gene da renina (LI et al., 2002).

A ativação aumentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) tem sido reportado em camundongo *knockout* para VDR e 1 $\alpha$ -hidroxilase. Estes animais desenvolveram tanto hipertensão arterial quanto hipertrofia do miocárdio (PILZ et al., 2009).

Doenças que cursam com níveis elevados de PTH, tal como hiperparatireoidismo secundário e primário, estão associadas com o aumento de doença cardiovascular e morte (HAGSTRÖM et al., 2009). Muitos mecanismos podem explicar a ligação entre os níveis de PTH no plasma e mortalidade cardiovascular, tal como calcificação vascular e remodelamento vascular, hipertrofia ventricular esquerda e fibrose cardíaca (HAGSTRÖM et al., 2009).

## 1.6 FATORES DE RISCO DA HIPOVITAMINOSE D

A vitamina D pode ter participação no desenvolvimento de vários tipos de câncer, doenças inflamatórias e autoimunes, além da osteoporose, osteomalácia e raquitismo (ZEMEL, 2003). Um adequado nível sérico dessa vitamina é muito importante para todos os estágios da vida, desde o desenvolvimento fetal até a senescência. É consenso que o nível sérico de 25(OH)D é o melhor indicador de insuficiência de vitamina D (ZITTERMANN, 2003).

Um fator-chave que pode estar associada à hipovitaminose D é a baixa exposição à radiação UVB (WEBB e ENGELSEN, 2008).

A radiação UV pode ser influenciada pelo ângulo zenital solar (SZA). O SZA é o ângulo entre o local vertical (zênite) e uma linha do observador ao sol. SZAs menores, ou seja, o ângulo que ocorre quando o sol é alto no céu, resultam em mais radiação UV intensa. Isto é devido a dois processos distintos. Primeiro a radiação atinge uma superfície em um ângulo específico, a energia incidente é espalhada sobre uma área maior. Em segundo lugar, SZAs maiores fazem com que a radiação UV viaje através de uma maior parcela da atmosfera da Terra para alcançar um determinado local (WEBB e ENGELSEN, 2008). Hora do dia, época do ano e latitude combinam para estabelecer o SZA para um ponto específico e tempo. Em geral, níveis de radiação UVB incidente atingem o máximo ao meio-dia no verão (WEBB e ENGELSEN, 2008). Abaixo da latitude de cerca de 35 ° Norte, a radiação UVB é suficiente para síntese de vitamina D3 todo o ano. Nas latitudes mais elevadas, a vitamina D3 não é produzido durante os meses de inverno (HOLICK, 2004). Por exemplo, em Roma, Itália (latitude 41.9° Norte), a síntese cutânea de vitamina D não é possível a partir de novembro até fevereiro. Dez graus mais ao norte em Berlim, Alemanha (latitude 52,5° Norte), ou Amesterdam, Holanda (latitude 52,4° Norte), a síntese de vitamina D3 cessa entre outubro e abril (WEBB et al., 1988).

O grande número de variáveis que influenciam a exposição a raios UVB faz com que seja difícil estimar a síntese de vitamina D em um determinado lugar e tempo. Diante disso, pesquisadores desenvolveram modelos que simulam radiações de UV em condições diversas para estimar a quantidade de vitamina D produzida (WEBB e ENGELSEN, 2008).

Algumas populações estão mais sujeitas a apresentar hipovitaminose D do que outras. Grupos que se expõem pouco à luz solar rica em UVB e têm uma dieta pobre de vitamina D são mais suscetíveis à hipovitaminose D (THOMAS et al., 1981).

Observa-se que ocorre uma maior prevalência de deficiência de vitamina D em negros americanos, já que a melanina dificulta a síntese de vitamina D induzida pela radiação UV. Esta deficiência pode ser acompanhada de manifestações clínicas como o hiperparatireoidismo secundário e osteoporose (PREMAOR e FURLANETTO, 2006).

Uso de roupas e pouca exposição à luz solar e vida sedentária têm forte valor positivo tanto em idosos quanto em jovens para a deficiência de vitamina D (DOWSON-HUGHES et al., 1997).

Mulheres idosas teriam níveis mais baixos de vitamina D devido à redução dos estrógenos após a menopausa e com isso algumas mulheres passam a perder massa óssea caracterizando a osteoporose pós-menopausa (BANDEIRA et al., 2006). Estes níveis também são menores em idosos institucionalizados já que eles não se expõem pelo tempo necessário e nem de maneira adequada ao sol porque, em muitos casos, eles se mantêm acamados (KINYAMU et al., 1997)

Russo et al. (2009) analisaram 251 mulheres na pós-menopausa, com idade entre 50 e 85 anos, portadoras de baixa massa óssea, na cidade do Rio de Janeiro (Brasil). Encontraram que 68,3% das amostras apresentavam níveis inadequados de 25(OH)D e 8% com hiperparatireoidismo secundário (o ponto de corte determinado foi em 24,6 ng/mL [61,5 nmol/L] em relação à concentração de 25-hidroxi-vitamina D).

Maeda et al. (2010) analisaram 95 indivíduos (52 mulheres e 47 homens) da cidade de São Paulo (Brasil) com idade de 55 a 83 anos, e observaram que 78,9% apresentavam índice de 12,36 ng/mL (30,9 nmol/L) durante o inverno.

Os níveis séricos de 25(OH)D variam inversamente em relação ao índice de massa corporal, acreditando-se que isto ocorra pela lipossolubilidade deste hormônio e sua biodistribuição no tecido adiposo. Indivíduos com maior índice de massa corporal, além de apresentarem níveis menores de vitamina D, tendem a apresentar uma maior queda dos níveis séricos de vitamina D no outono (DOWSON-HUGHES et al., 1997). Após ser sintetizada na pele ou ingerida é transformada em 25(OH)D, esta é depositada no tecido adiposo, fazendo com que indivíduos com

grande quantidade de gordura corporal tenham pouca quantidade de vitamina D disponível na corrente sanguínea, mas grande estoque nos adipócitos (ARUNABH et al., 2003).

Fatores que afetam a absorção intestinal de vitamina D como a síndrome de má absorção intestinal, doenças inflamatórias intestinais (JAHNSEN et al., 2002) e fatores que afetam o metabolismo da vitamina D no fígado, por exemplo insuficiência hepática, podem influenciar a concentração plasmática da 25(OH)D por interferir na reabsorção do cálcio e no metabolismo da forma ativa da vitamina D (DI MUNNO et al., 2004).

Harel et al, 2010, demonstraram que adolescentes que fizeram uso do contraceptivo acetato de depo-medroxiprogesterona (DMPA, Depo-Provera) apresentaram insuficiência de vitamina D (50%) ou deficiência (43%). Além disso, a maioria das adolescentes apresentam perda substancial da densidade mineral óssea.

Outro fator associado com redução dos níveis séricos de vitamina D é o envelhecimento. Sagiv et al. (1992) encontraram concentrações mais altas de 1,25 diidroxí vitamina D (forma ativa) nos ossos de mulheres de 45 anos ou menos, quando comparada com a quantidade encontrada em grupos com idade mais avançada (acima de 61 anos). Lidor et al. (1993) também mostraram que mulheres de aproximadamente 80 anos que tiveram uma fratura de fêmur, apresentavam uma quantidade 5 vezes menor de calcitriol nos ossos quando comparadas a mulheres idosas que não tiveram fratura.

Outros fatores podem estar associados à osteomalácia e osteoporose como, por exemplo, o uso de anticonvulsivantes, diuréticos e múltiplas medicações, e a hemodiálise (PREMAOR e FURLANETTO, 2006).

## **1.7 VITAMINA D E ADOLESCÊNCIA**

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o termo adolescência refere-se a indivíduos com idade entre 10 e 19 anos. Esta idade se refere ao período de transição gradual da infância para a idade adulta, que normalmente começa com o início da puberdade. Esta fase é acompanhada por importantes mudanças sociais e psicológicas, e não apenas fisiológicas (WHO, 2005).

Em crianças e adolescentes, a vitamina D é importante por causa de seu papel na mineralização óssea (LOOKER et al., 2002), na sensibilidade à insulina, principalmente nos indivíduos obesos (ALEMZADEH et al., 2008), e na saúde cardíaca (KUMAR et al., 2009).

A vitamina D age no processo de desenvolvimento e mineralização óssea (WILLETT A.M., 2005) e durante a adolescência o tecido ósseo atinge o seu pico de massa. Sendo assim, a deficiência de vitamina D durante este período é determinante para o risco de fratura por fragilidade óssea na senescência (SALAMOUN et al., 2005).

A deficiência de vitamina D é altamente prevalente em crianças e adolescentes em todo o mundo. As altas taxas de deficiência de vitamina D durante a infância são de grande relevância para a saúde futura desses indivíduos, dadas as inúmeras evidências de que a deficiência de vitamina D pode desempenhar um papel chave na patofisiologia de muitas doenças crônicas, incluindo raquitismo e condições autoimunes. Então, a identificação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D na infância e adolescência podem ter efeitos sobre a saúde durante todo o período de vida dos indivíduos (HUH e GORDON, 2008).

Embora a osteoporose seja uma doença que afeta principalmente idosos, acredita-se que os fundamentos da condição são definidos na infância e adolescência (ROOT, 2002). A adolescência é um momento crítico para a acumulação de mineral no tecido ósseo (KUN et al., 2001) e aproximadamente 90% do pico de massa óssea é atingido na idade de 18 anos (SLEMENDA et al., 1994). Otimização do pico da massa óssea na idade adulta precoce é importante para reduzir o risco de osteoporose por compensação de perdas ósseas mais tarde na vida. A interação de múltiplos fatores endógenos e exógenos influenciam o aumento da massa óssea (SAGGESE et al., 2001), incluindo o genótipo (RUBIN et al., 1999), atividade física (RUBIN et al., 1999), e dieta (WANG et al., 2003). Além disso, a quantidade suficiente de vitamina D é um fator importante para alcançar uma massa óssea ótima (WILLETT et al., 2004).

A vitamina D também está envolvida na regulação do hormônio GH (hormônio do crescimento): IGF-1 (fator de crescimento similar à insulina 1), que apresenta função predominante no crescimento esquelético durante a puberdade (HEANEY et al., 2000).

Ingestão adequada de vitamina D durante a adolescência é necessária para melhorar os resultados a longo prazo sobre a saúde (KUMAR et al., 2009). Porém uma alta prevalência de insuficiência de vitamina D tem sido relatada em crianças, adolescentes e jovens adultos nos Estados Unidos, especialmente entre grupos de baixa renda e crianças negras e hispânicas em idade pré-escolar (KUMAR et al., 2009). Nestes grupos foi observada uma prevalência de deficiência de vitamina D de 22% (COLE et al., 2010). Em uma clínica de Boston, 24,1% dos adolescentes (GORDON et al., 2004) e 36% dos adultos jovens apresentaram deficiência de vitamina D (TANGPRICHA et al., 2002). De acordo com a NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) de 2001 a 2004, 9% da população pediátrica (7,6 milhões de crianças e adolescentes norte-americanos) apresentaram deficiência de 25-hidroxivitamina D (15 ng/mL - 37,5 nmol/mL) e 61% (50,8 milhões de crianças e adolescentes norte-americanos) têm insuficiência de vitamina D (15-29 ng/mL - 37,5-72,5 nmol/mL) (KUMAR et al., 2009). Foi observado que a maior deficiência de vitamina D é encontrada durante o inverno em meninas afroamericanas (SAINTONGE et al., 2009).

Entre os adolescentes, Tylavsky et al. (2005) relataram que as taxas de prevalência da deficiência de vitamina D pode variar de 0 a 42% conforme a estação do ano, latitude, raça/etnia.

Em outro trabalho foi observado que na população do Hospital Infantil de Boston (latitude 42°N) 42% dos adolescentes saudáveis tinham níveis de vitamina D menores ou iguais a 20 ng/mL (50 nmol/L), e a prevalência da deficiência de vitamina D foi seis vezes maior entre os negros comparado com os adolescentes brancos (GORDON et al, 2004).

Em um estudo realizado na Finlândia (latitude 61°N) com meninas de 14 a 16 anos, no inverno, observou-se que 13,5% apresentavam deficiência de vitamina D e 61,8% tinham insuficiência de vitamina D (OUTILA et al, 2001).

Andersen et al. (2005) analisaram 190 adolescentes do sexo feminino, com idade média de 12,6 anos, residentes do Nordeste Europeu durante o inverno. Eles observaram que mais de 1/3 das meninas tiveram níveis de vitamina D abaixo de 10 ng/mL (25 nmol/L) e quase todas apresentaram níveis abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L).

Peters et al. (2009a) mostraram que dos 205 adolescentes analisados na cidade de São Paulo, 62% apresentavam insuficiência de vitamina D. Maeda et al.

(2007) também demonstraram que 50% dos adultos jovens moradores de São Paulo apresentaram níveis séricos de vitamina D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L).

No trabalho de Van Horn et al. (2011) documentaram que mais da metade das 2379 americanos africanos de 9 a 10 anos possuíam insuficiência de vitamina D.

Andiram et al. (2012) realizaram estudo na Turquia no qual analisaram 440 crianças e adolescentes entre 0 e 16 anos, destes 40% apresentavam níveis de vitamina D abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L), sendo 110 com deficiência e 66 com insuficiência de vitamina D. Além disso, eles encontraram que a taxa de deficiência de vitamina D foi mais alta em meninas.

As altas taxas de deficiência de vitamina D entre crianças e adolescentes (especialmente meninas) indicam uma necessidade de suplementação e suporte nutricional.

Como em adultos, em adolescentes também não existe um consenso sobre a concentração sérica ótima de 25(OH)D. Em adolescentes, as concentrações de 25(OH)D entre 16 a 30 ng/mL (40 a 75 nmol/L) são necessárias para manter os níveis séricos de PTH na faixa da normalidade: > 16 ng/mL (40 nmol/L) tem associação positiva com a densidade mineral óssea; e > 25 ng/mL (62,5 nmol/L) maximiza a absorção de cálcio. Níveis próximos a 40 ng/mL (100 nmol/L) de 25(OH)D permitem um ótimo ganho de massa óssea (EL-HAJJ-FULEIHAN et al., 2006).

Assim, a concentração sérica de 25(OH)D maior que 30 ng/mL (75 nmol/L) como nos adultos seria adequada para uma ótima saúde óssea durante a adolescência (KIMBALL et al., 2008).

## **1.8 DISPONIBILIDADE E INGESTÃO DA VITAMINA D**

As principais fontes da vitamina D são os óleos de fígado de peixe, alimentos derivados do leite, como manteiga e queijos gordurosos, e ovos, margarinas enriquecidas com a vitamina e salmão. Além disso, o conteúdo da vitamina D pode ser aumentado em determinados alimentos como gema de ovos, pela adição de colecalciferol à ração dos animais (MATTILA et al., 1999).

Existe uma grande discussão sobre a relação entre as fontes de vitamina D e quantidades sintetizadas devido à exposição solar, pois se acredita que a síntese

cutânea seja mais significativa que aquela relacionada à ingestão alimentar. Porém, devido à destruição da camada de ozônio e aos altos índices de cânceres de pele, a ingestão está se tornando uma das fontes mais importantes na obtenção da vitamina D. Hoje ainda existe certa dificuldade em predizer quais os níveis de ingestão alimentar seriam os mais adequados (COZZOLINO, 2009).

A ingestão de referência de vitamina D foi baseada nas necessidades de indivíduos idosos acamados e o nível de ingestão que supostamente mantém os níveis plasmáticos de 25(OH)D iguais aos observados em indivíduos jovens com exposição solar adequada, no período do inverno. As recomendações de vitamina D podem ser expressas em microgramas ( $\mu\text{g}$ ) ou em unidades internacionais (IU), sendo que 1,0  $\mu\text{g}$  de vitamina D correspondem a 40 IU (COZZOLINO, 2009).

Em adolescentes (14-18 anos), as recomendações de ingestão baseada em AIs (ingestão adequada) é de 5,0  $\mu\text{g}$  (200 IU)/dia e os valores máximos tolerados de ingestão (UL) são de 50,0  $\mu\text{g}$  (2000 IU)/dia. Entretanto, alguns pesquisadores acreditam que os níveis de UL para a vitamina D estão subestimados, e que poderiam ser no mínimo duas vezes maiores do que os valores atuais (HEANEY et al., 2003).

De acordo com a Academia Americana de Pediatria, níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> acima de 100 ng/mL (250 nmol/L) são considerados como hipervitaminose D, enquanto níveis acima de 150 ng/mL (375 nmol/L) são associados com a intoxicação de vitamina D, causando principalmente uma hipercalcemia, ou seja, o cálcio excede os 14 mg/dL (OZHAN, HATUN e BEREKET, 2012; MISRA et al., 2008; COZZOLINO, 2009).

Vários estudos epidemiológicos têm sido direcionados para investigar a população de adolescentes devido a mudanças nos seus hábitos alimentares nas últimas décadas. Atualmente, caracterizam-se por serem dietas nutricionalmente inadequadas (fast-food), carentes de cálcio, carotenoides, vitamina D e fibras, e altamente energéticas, ricas em gordura saturada, colesterol e sal (KAZAPI et al., 2001).

A ingestão insuficiente de vitamina D (abaixo de 5  $\mu\text{g}$ ) está sendo comum entre os adolescentes de diferentes partes do mundo (ZHU et al., 2005; HILL et al., 2008).

## 1.9 OSTEOPOROSE: PROBLEMA MUNDIAL

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a osteoporose atinge mais de 75 milhões de pessoas no Japão, Europa e EUA, causando mais de 2,3 milhões de fraturas anualmente nestes dois últimos. Nos Estados Unidos da América ocorrem cerca de 1,5 milhões de fraturas por ano. Estas fraturas resultam em 500 mil hospitalizações, 800 mil consultas aos serviços de emergência, 2,6 milhões de consultas médicas e gastos entre 12 e 18 bilhões de dólares a cada ano. A Fundação Nacional de Osteoporose (NOF) estima que 2,3 milhões de homens têm osteoporose e 44 milhões têm osteopenia nos EUA (NOF- 2002) (America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. Washington, D.C.: National Osteoporosis Foundation) (SECRETÁRIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. Disponível em: [http://www.saude.df.gov.br/005/00502001.asp?ttCD\\_CHAVE=9018](http://www.saude.df.gov.br/005/00502001.asp?ttCD_CHAVE=9018), acessado em 28-06-2012).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a osteoporose está atrás apenas das doenças cardiovasculares como um problema de saúde mundial. Os estudos revelam que a possibilidade de morte por uma fratura de quadril em mulheres de 50 anos é similar à possibilidade de morte por câncer de mama. À medida que a população mundial envelhece, eleva o impacto e os custos diretos e indiretos nos sistemas de saúde. A Fundação Internacional de Osteoporose (IOF) estima que as empresas na Europa, Canadá e Estados Unidos gastam cerca de 48 bilhões de dólares para o tratamento com pessoas que apresentam osteoporose (FEDERAÇÃO NACIONAL DE ASSOCIAÇÃO DE PACIENTES E DE COMBATE A OSTEOPOROSE. Disponível em: <http://www.fenapco.com.br/index2.php?pag=osteoporose>, acessado em 28-06-2012).

De acordo com o Ministério de Saúde, o Brasil apresenta cerca de 10 milhões de indivíduos com osteoporose. Somente em 2010, 74 mil brasileiros foram internados em hospitais públicos por causa de fratura de fêmur decorrente da doença. A meta do Brasil é reduzir em 2% ao ano as internações de idosos por fraturas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê que entre 13% e 18% das mulheres, acima de 50 anos, têm osteoporose, contra 3% a 6% dos homens (MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em:

<http://agenciabrasil.ebc.com.br/noticia/2011-10-20/ministerio-da-saude-lanca-sabado-campanha-de-prevencao-osteoporose>, acessado em 28-06-2012).

O número de internações decorrentes da osteoporose aumenta a cada ano no Brasil. Em 2009 foram internadas 20.778 mulheres e 10.020 homens. Por causa da osteoporose, as mulheres ficam mais vulneráveis às fraturas. Em 2001, esses números eram bem menores, 15 mil internações do sexo feminino e 7 mil do sexo masculino devido a fraturas (SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1), acessado em 28-06-2012).

Nos casos mais graves, pode levar até a morte. Considerando todo o país, somente em 2005, foram 1.304 óbitos por fraturas de fêmur. E em 2009 esse número subiu para 1.478 (SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizartexto.cfm?idtxt=33674&janela=1>, acessado em 28-06-2012).

Associado a isso, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem gastos crescentes com tratamentos de fraturas em pessoas idosas. Em 2006, foram R\$ 49 milhões e R\$ 20 milhões respectivamente. Para promover a saúde desse grupo populacional, o Ministério da Saúde chamou as secretarias estaduais e municipais de saúde a realizarem esforços conjuntos para a redução das taxas de internação por fratura do fêmur na população idosa. Em 2009, foram R\$ 57,61 milhões com internações e R\$ 24,77 milhões com medicamentos para tratamento da osteoporose. (SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizartexto.cfm?idtxt=33674&janela=1>, acessado em 28-06-2012). Em 2010, o SUS gastou aproximadamente R\$ 81 milhões no tratamento de pacientes com osteoporose e vítimas de quedas e fraturas (SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Disponível em: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br), acessado em 28-06-2012).

Para controlar o aumento de fraturas causado pela osteoporose, o Ministério da Saúde aposta nas ações de prevenção ainda na infância, já que é nesta fase que o indivíduo ganha estatura, fortifica seu esqueleto e adquire o máximo de massa óssea possível. O ministério sugere que ocorra aumento do consumo de leite e derivados, que possuem alto índice de cálcio, e diminuição do consumo de refrigerantes na dieta das crianças, assim como o aumento do consumo de vegetais de cor verde escuro, peixes e alimentos oleaginosos, como castanhas e

nozes, que são outras fontes potenciais de cálcio. O Ministério da Saúde também recomenda o aumento da prática de atividade física, pois, assim como os músculos, os ossos se tornam mais fortes com os exercícios. A exposição ao sol, de 15 a 20 minutos, em horário correto (12h às 14h), também é um hábito importante para a prevenção da osteoporose, já que a luz do sol é fonte de vitamina D, que ajuda na fixação do cálcio nos ossos e diminui o risco de osteoporose na fase adulta (SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Disponível em: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br), acessado em 20-06-2012).

Considerando as informações acima, é fundamental que conheçamos a realidade da prevalência de hipovitaminose D em adolescentes brasileiros, razão do trabalho realizado.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS GERAIS:**

Avaliar a ingestão e níveis séricos da vitamina D em adolescentes saudáveis do sexo feminino da idade de 15-18 anos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Avaliar os níveis séricos da vitamina D em um grupo de adolescentes saudáveis do sexo feminino.
- Relacionar os níveis séricos da vitamina D com os marcadores bioquímicos: PTHi (hormônio paratireoidismo intacto); Glicemia; Cálcio total; Fosfatase alcalina; Transaminase glutâmica oxalacética (TGO); Transaminase glutâmico pirúvica (TGP); Creatinina; Fósforo.
- Relacionar os níveis séricos da vitamina D com a ingestão de cálcio, fósforo, ferro, ácido fólico, zinco, lipídios, carboidratos e proteínas.
- Relacionar os níveis séricos da vitamina D com a pressão arterial.
- Relacionar os níveis séricos da vitamina D com o índice de massa corporal e com a porcentagem de gordura corporal em adolescentes do sexo feminino.
- Relacionar os níveis séricos da vitamina D com a exposição solar e o uso do filtro solar.
- Relacionar os níveis séricos da vitamina D com o tempo expresso em minutos de atividade física por semana.

- Relacionar a ingestão de vitamina D com os marcadores bioquímicos: PTHi (hormônio paratireoidismo intacto); Glicemia; Cálcio total; Fosfatase alcalina; Transaminase glutâmica oxalacética (TGO); Transaminase glutâmico pirúvica (TGP); Fósforo.
- Relacionar ingestão de cálcio com a ingestão de vitamina D e os níveis séricos de PTHi.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 ASPECTOS ÉTICOS**

Conforme determina a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o nº. 019/2010 e todos os participantes foram esclarecidos sobre as características do projeto, a sua importância e os objetivos. Estando de acordo com as implicações, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

#### **3.2 AMOSTRA**

Neste estudo quantitativo observacional foram selecionadas sessenta e nove indivíduos do gênero feminino entre 15 e 18 anos independente de cor e raça, estudantes da Escola Estadual Sebastião Patrus de Sousa na cidade Juiz de Fora (21° 41' 20" S, 43° 20' 0" O). Todas as adolescentes apresentaram ciclo menstrual normal. As coletas foram realizadas na primavera no mês de outubro.

#### **3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídas neste estudo adolescentes do sexo feminino com idade média de 15 a 18 anos e deveriam estar matriculada na Escola Estadual Sebastião Patrus de Souza, Juiz de Fora, MG.

#### **3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídas do estudo as estudantes que estavam grávidas e/ou lactantes; em uso de anti-epiléticos e corticóides; apresentam insuficiência renal crônica, insuficiência hepática, doenças auto-imunes e intestinais, diabetes mellitus e hipertensão arterial; e que fazem uso de suplementos de cálcio e/ou vitamina D e/ou fizessem uso de contraceptivo injetável depo-medroxiprogesterona.

### 3.5 PROTOCOLO DE ESTUDO

As adolescentes foram avaliadas após a explicação do projeto e assinatura do termo de consentimento pelo responsável, conforme preconiza a resolução número 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de Outubro de 1996 (Anexo B).

### 3.6 APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

As adolescentes foram submetidas a questionários referentes a saúde geral, avaliação da exposição solar e avaliação da atividade física.

As adolescentes foram questionadas se apresentavam alguma doença, doenças renais e/ou hepáticas, se faziam uso de algum medicamento, se estavam grávidas e/ou amamentando, e se faziam uso de algum polivitamínico (Anexo C).

Na avaliação da exposição solar, foi questionado se elas se expõem ao sol, com qual tipo de vestimenta, se fazem uso do protetor solar, e se praticam atividade física exposta ao sol (Anexo C).

O questionário utilizado para avaliar o nível de atividade física semanal e anual em escolares foi proposto por Florindo et al. (2006), que é composto por 17 questões que abrangem exercícios físicos/esportes praticados nos últimos 12 meses e é dividido em dois blocos: 1- esportes e exercícios físicos: composto por 15 questões; 2- atividades físicas como forma de locomoção através de bicicleta ou caminhada para a escola (Anexo D).

A utilização do questionário possibilita a avaliação da atividade física semanal (bloco 1 e 2) e anual (bloco 1). Para cada parte do questionário, o adolescente foi questionado sobre exercício e as modalidades esportivas praticadas, a frequência semanal, a duração por sessão e a quantidade de meses por ano em que praticavam as atividades físicas, exercícios físicos ou esportes fora do período de aula escolar.

Para a classificação da atividade física semanal foi utilizada a frequência semanal e o tempo, expresso em minutos, gasto por dia nas atividades físicas, exercícios ou esportes praticados pelos adolescentes. A classificação é determinada pela multiplicação da frequência semanal pelo tempo diário de duração das

atividades praticadas. O mesmo procedimento foi realizado para as questões referentes à atividade física como forma de locomoção para ir e voltar da escola.

Para esta pergunta, multiplicou-se a duração em minutos pelo valor fixo de frequência semanal de cinco dias na semana. Para obter a classificação semanal final, utilizou-se a somatória dos minutos de todos os tipos de atividades físicas praticadas pelos adolescentes e aplicaram-se os seguintes pontos de corte: 1- Fisicamente Ativo: adolescente que pratica atividade física por um tempo maior ou igual a 300 minutos por semana; 2- Inatividade Física: adolescente que relatou praticar menos de 300 minutos de atividade por semana.

O modelo proposto da classificação da atividade física segue a recomendação atual para a prática de atividade física para adolescentes que é de pelo menos 300 minutos por semana de atividades moderadas e vigorosas (STRONG et al., 2005)

### **3.7 COLETA DE SANGUE**

As adolescentes foram submetidas à coleta de sangue venoso periférico após jejum de 12 horas para a determinação dos níveis séricos de: 25-Hidroxi-vitamina D; PTHi (paratormônio sérico intacto); Glicemia; Cálcio total; Fosfatase alcalina; Aspartato Transaminase (AST); Alanina Transaminase (ALT); Creatinina; e Fósforo. Os exames foram realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Juiz de Fora.

A coleta foi realizada na própria escola em acordo com todos os procedimentos de segurança estabelecidos.

As voluntárias que apresentaram insuficiência de vitamina D (abaixo de 20ng/mL) foram encaminhadas para tratamento.

Os valores de referência foram os adotados pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Juiz de Fora.

Níveis séricos de 25(OH)D iguais ou superiores a 30 ng/mL foram considerados normais, de 20 a 29,9 ng/mL indicavam insuficiência, de 10 a 19,9 ng/mL deficiência e abaixo de 10 ng/mL deficiência severa (HOLICK, 2009) (Quadro 1).

- 25-Hidroxi-vitamina D: Os níveis séricos de 25(OH)D foram analisados pelo método da quimioluminescência por micropartículas – Architect i 10000.

Valores de referência apresentado no quadro1.

- Paratormônio Sérico Intacto (PTHi): Os níveis séricos de PTHi foram analisados pelo método da quimioluminescência por micropartículas – Architect i 10000.

Valores de referência: 15,0 a 68,3 pg/mL.

- Glicemia: Os níveis séricos de glicose foram analisados pelo método Trinder (método colorimétrico).

Valores de referência: 70,0 a 99,0 mg/dL.

- Cálcio total: Os níveis séricos de cálcio foram analisados pelo método de Arsenazo III (BioLabo ReagentsTM).

Valores de referência: 8,4 a 10,5 mg/dL.

- Fosfatase Alcalina: Os níveis séricos de fosfatase alcalina foram analisados pelo método de P-NPP (DGKC - método da Associação de Química Clínica da Alemanha).

Valores de referência: 65,0 a 300,0 U/L.

- Aspartato Aminotransaminase (AST): Os níveis séricos de AST foram analisados pelo método de IFCC (International Federation of Clinical Chemistry).

Valores de referência: 0,0 a 32,0 U/L.

- Alanina Aminotransaminase (ALT): Os níveis séricos de ALT foram analisados pelo método de IFCC (International Federation of Clinical Chemistry).

Valores de referência: 0,0 a 31,0 U/L

- Creatinina: Os níveis séricos de creatinina foram analisados pelo método de JAFFÉ (Método de reação colorimétrica com ácido pícrico).

Valores de referência: 0,6 a 1,1 mg/dL

- Fósforo: Os níveis séricos de fósforo foram analisados pelo método UV (Ultravioleta).

Valores de referência: 2,5 a 5,6 mg/dL

Quadro 1: Valores séricos da vitamina D.

<b>VALORES DE CORTE – 25(OH)D3</b>	
Normal	> 30 ng/mL
Insuficiência	20,1 – 30 ng/ mL
Deficiência	10,1 – 20 ng/mL
Deficiência Severa	< 10 ng/mL
HOLICK, M.F. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. <b>Annals of Epidemiology</b> , v. 19, n. 2, p. 73-78, 2009.	

### 3.8 ANÁLISE DE INGESTÃO ALIMENTAR

Para esta análise, as adolescentes receberam instruções e formulário específico para fazer o registro alimentar de três dias durante a semana. A aluna deveria anotar o seu consumo alimentar em dois dias alternados entre segunda-feira e sexta-feira além de, obrigatoriamente, sábado ou domingo (Anexo E).

O uso do método tem o objetivo de avaliar a ingestão semanal de vitamina D, cálcio, fósforo, carboidratos, proteínas, potássio e sódio e calcular a quantidade de calorias ingeridas. Este método foi utilizado pelo fato de registro alimentar de três dias refletir com maior confiabilidade a ingestão de micronutrientes e ocorrer uma maior adesão dos participantes (FISBERG et al, 2009). Os valores de referência utilizado para cada nutriente está descrito no quadro 2.

As adolescentes foram questionadas quanto ao uso ou não de suplementos de cálcio e vitamina D.

Os dados do registro alimentar de três dias foram calculados utilizando o programa *dietpro5i* que é um software de nutrição clínica que faz a avaliação nutricional, a anamnese, o cálculo das necessidades energéticas e a prescrição dietética.

Quadro 2: Quantidade de ingestão de substância de adolescentes de 14 a 18 anos (RDA- Recommended Dietary Allowance) (AI - Ingestão Adequada):

Substância	Quantidade ideal de ingestão
Vitamina D	5,0 µg (AI)
Cálcio	1300 mg (RDA)
Carboidrato	100 g (RDA)
Fósforo	1250 mg (RDA)
Sódio	1500 mg (AI)
Potássio	4700 g (AI)
Proteína	0,85 g (RDA)

(Cozzolino S.M.F., 2009)

### 3.9 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Na avaliação antropométrica foram medidas a massa e a altura conforme as técnicas preconizadas por Frisancho, 1993. As medidas das pregas de adiposidade subcutânea e a perimetria foram realizadas de acordo com Filho, J.R. (2002).

#### 3.9.1 PESO E ESTATURA

Para a avaliação da massa corporal foi utilizada uma balança mecânica da marca Marte – Classe 2 – LC200 – PS, com capacidade de 200 Kg e fração de 50 gramas. As adolescentes foram pesadas com roupas leves e descalças, posicionadas em postura ereta, com os pés inteiramente compreendidos na plataforma da balança, de forma paralela, com braços ao longo do corpo e olhar no horizonte.

A aferição da estatura foi feita com estadiômetro da marca Sanny. As adolescentes estavam descalças, em posição antropométrica (de pé, cabeça orientada segundo o plano de Frankfurt, paralela ao solo, mãos e dedos em extensão completa e apoiados nas faces externas das coxas) (FRISANCHO, 1993). O ápice da orelha e o canto externo do olho ficaram em linha paralela, formando um ângulo reto com a barra metálica.

Estes dados foram utilizados para calcular o Índice de Massa Corporal (IMC), definido como massa corporal em quilos dividido pela estatura em metros elevada ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), e para posterior classificação de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde (WHO) de 1995 a partir das curvas do NCHS/CDC de 2000 (Anexo F).

### **3.9.2 PREGAS DE ADIPOSIDADE SUBCUTÂNEA**

A medição das espessuras das pregas de adiposidade subcutânea foi realizada com o adipômetro da marca Sanny, sempre do lado direito da adolescente e com esta na posição antropométrica. Todos os registros foram feitos em centímetros (cm), com precisão de décimos de cm.

Para medir cada prega de adiposidade subcutânea, procedeu-se da seguinte forma: identificou os pontos de referência; marcou o ponto de medida; destacou a prega, com o dedo indicador e o polegar; pinçar a prega com o dedo indicador e o polegar da mão esquerda; realizar a leitura com o adipômetro na mão direita e colocado 1 cm abaixo dos dedos da mão esquerda e a uma profundidade de cerca de 1 cm, mantendo a pressão dos dedos; tirar o adipômetro; soltar a prega.

As medidas das pregas de adiposidade subcutânea foram feitas de acordo com os métodos descritos Filho, J.R. (2002):

- Subescapular: foi obtida obliquamente ao eixo longitudinal do braço, seguindo a orientação dos arcos costais, localizada 2 cm abaixo do ângulo inferior da escápula;
- Tricipital: foi determinada paralelamente ao eixo longitudinal do braço, agora na face posterior, sendo seu ponto exato de reparo a distância média entre a borda superolateral do acrômio e o olecrano;
- Peitoral: foi diferenciada entre os sexos, tomada na diagonal e a 1/3 da distância da linha axilar anterior e a mama (mulheres);
- Axilar média: foi medida obliquamente, acompanhando o sentido dos arcos interconstais. Sua localização é no ponto de interseção da linha média com uma linha imaginária horizontal que passaria pelo apêndice xifoide. O avaliado deveria deslocar o braço direito para trás, facilitando o manuseio do compasso;

- Supra-ilíaca: o avaliado afastou levemente o braço direito para trás procurando não influenciar o avaliador na obtenção da medida. Esta dobra cutânea foi individualizada também no sentido oblíquo 2 cm acima da crista ilíaca ântero-superior na altura da linha axilar média;
- Abdominal: foi determinada paralelamente ao eixo longitudinal do corpo, aproximadamente a 2 cm à direita da borda lateral da cicatriz umbilical;
- Coxa: foi determinada paralelamente ao eixo longitudinal da perna sobre o músculo do reto femural, no ponto médio entre o ligamento inguinal e a borda superior da patela;
- Panturrilha medial: com o avaliado sentado, joelho em 90 graus de flexão, tornozelo em posição anatômica e pé sem apoio, toma-se a dobra cutânea no sentido paralelo ao eixo longitudinal do corpo, na altura da maior circunferência da perna, destacando-a com o polegar apoiado no bordo medial da tíbia.

O protocolo de Slaughter et al. (1988) foi utilizado para calcular a porcentagem de gordura dessas adolescentes. A fórmula utilizada para fazer esses cálculos é a seguinte:

Percentual de gordura =  $1,33 \times (\text{somatório das dobras de tríceps e subescapular}) - 0,013 \times (\text{somatório das dobras de tríceps e subescapular})^2 - 2,5$ .

Mas, quando a somatória dos valores de espessura das dobras cutâneas é superior a 35 mm utiliza-se a seguinte equação:

Percentual de gordura =  $0,546 \times (\text{somatório das dobras de tríceps e subescapular}) + 9,7$ .

Para classificar as adolescentes quanto à porcentagem de gordura corporal, foram adotados a tabela de British Journal of Nutrition (1990) para as meninas de até 17 anos e a tabela de Pollock e Wilmore (1993) para as meninas de mais de 18 anos (Anexo G).

### **3.9.3 PERÍMETROS**

Os perímetros, que são as medidas antropométricas de circunferência, foram obtidos utilizando uma fita métrica flexível da marca Sanny, com 1 cm de largura e

escala em milímetros. A fita foi colocada sobre a pele, sem pressionar excessivamente, pois como a medida é realizada sobre as partes moles isso poderia alterar o valor observado. As medidas foram realizadas com as adolescentes na posição antropométrica e efetuadas do lado direito dos indivíduos, sendo repetidas duas ou três vezes, dependendo da diferença entre elas. Diferenças iguais ou superiores a 2 cm determinavam a realização da terceira medida. Estas foram feitas mantendo-se a fita sempre transversal ao segmento que estava a ser medido. A leitura foi realizada com a resolução de 0,1 cm.

Os perímetros foram medidos de acordo com as técnicas descritas por Filho J.R. (2002):

- Tórax normal: esta medida foi diferenciada segundo o sexo, estando o avaliado em posição ortostática. Em mulheres a fita foi colocada num plano horizontal, passando por baixo das linhas axilares. Tórax normal foi medido ao final de uma expiração normal;
- Abdômen: com o avaliado em posição ortostática, colocou a fita num plano horizontal, passando pela cicatriz umbilical;
- Cintura: o avaliado permaneceu em posição ortostática, com o abdômen relaxado; no ponto de menor circunferência, abaixo da última costela, colocar a fita num plano horizontal;
- Quadril: com o avaliado em posição ortostática, braços levemente afastados, pés juntos e glúteos contraídos, colocou a fita num plano horizontal, no ponto de maior massa muscular das nádegas.

Todas as medidas foram tomadas lateralmente.

Os valores do percentil de cintura foram estimados de acordo com a tabela de regressão para todas as crianças e adolescentes combinados de acordo com o sexo estipulado por Fernández (2004). As adolescentes que apresentarem percentil 75th e 90th apresentam um risco aumentado para doenças cardíacas (Anexo H).

### **3.10 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL**

As medidas da pressão arterial (PA) foram realizadas de acordo com as recomendações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010). Antes da aferição, as adolescentes permaneceram em repouso por pelo menos 5 minutos

em ambiente tranquilo. Durante a aferição, as adolescentes permaneceram sentadas. Foram utilizados os seguintes equipamentos: esfigmomanômetros de coluna de mercúrio devidamente testados e calibrados, estetoscópios duplos e manguitos de largura correspondentes a 40% da circunferência do braço utilizado. Foram realizadas três aferições e o resultado é apresentado como média dessas aferições. Os materiais utilizados são da marca Premium.

A classificação da pressão arterial das adolescentes com idade entre 15 e 17 anos foi analisada de acordo com a I Diretriz Brasileira sobre Hipertensão (2005) (Anexo I). Foram adotados os seguintes critérios:

- Pressão normal: pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) em percentis menores que 90;
- Pré-hipertensão: PAS e/ou PAD em percentis maiores que 90 e menores que 95 ou sempre que PA maior que 120/80mmHg;
- Hipertensão estágio 1: PAS e/ou PAD em percentis entre 95 e 99 acrescido de 5 mmHg;
- Hipertensão estágio 2: PAS e/ou PAD em percentis maiores de 99 acrescido de 5 mmHg.

A classificação da pressão arterial das adolescentes com 18 anos de idade foi analisada de acordo com a VI Diretriz Brasileira sobre Hipertensão (2010). Foi considerada a seguinte classificação:

- Ótima: PAS menor que 120 e PAD menor que 80;
- Normal: PAS menor que 130 e PAD menor que 85;
- Limítrofe: PAS entre 130 – 139 e PAD entre 85 – 89;
- Hipertensão estágio 1: PAS entre 140 – 159 e PAD entre 90 – 99;
- Hipertensão estágio 2: PAS entre 160 – 179 e PAD entre 100 – 109;
- Hipertensão estágio 3: PAS maior e/ou igual a 180 e PAD maior e/ou 110;
- Hipertensão sistólica isolada: PAS maior e/ou maior a 140 e menor que 90.

Para a análise estatística, foram considerados valores normais de PA aqueles classificados como ótimos, normais e limítrofes, e foram considerados valores de PA elevados os classificados como hipertensão em estágios 1, 2 e 3 e hipertensão sistólica isolada.

### 3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram feitas com o auxílio do *software* GRAPHPAD PRISM®, versão 5.00 (Trial), 2007. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio padrão e as variáveis qualitativas foram demonstradas pelo percentual acumulativo. Para a análise da correlação da atividade física e os níveis séricos de vitamina D; correlação entre exposição solar e os níveis séricos de vitamina D foram utilizados o coeficiente de correlação de Pearson. Foram considerados significativos os valores de  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Para todas as análises realizadas, a amostra foi constituída por 69 adolescentes, exceto na aferição da pressão arterial (n= 67), todas estudantes da Escola Estadual Sebastião Patrus de Souza da cidade de Juiz de Fora, com idade média de 16,35 anos; as adolescentes apresentavam um ciclo menstrual normal. Não houve exclusão de participantes já que todos apresentavam as características apropriadas para o trabalho (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Perfil da população de adolescentes do sexo feminino estudada.

<b>Características</b>	<b>Média ± DPM (n=69)</b>
<b>Idade</b>	16,35 ± 0,95 anos
<b>Massa</b>	55,74 ± 10,54 kg
<b>Altura</b>	1,62 ± 0,05 m
<b>IMC</b>	21,21 ± 4,01 kg/m <sup>2</sup>

Tabela 2: Características étnicas da população de adolescentes do sexo feminino estudada\*.

<b>Característica</b>	<b>Total/Percentual</b>
<b>Branca</b>	32/46,37
<b>Negra</b>	11/15,94
<b>Parda</b>	26/37,68

\* A etnia foi determinada por autodefinição das voluntárias.

### 4.2 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

As análises laboratoriais de calcidiol (25OHD3), PTH, cálcio, fósforo, AST (Aspartato Aminotransaminase), ALT (Alanina Aminotransferase), fosfatase alcalina,

creatinina e glicemia foram realizadas na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais (21° 41' 20" S, 43° 20' 0" O), na primavera (outubro).

A 25(OH)D possui meia vida sérica de 2-3 semanas e, por isso a dosagem é considerada marcador ideal dos estoques de vitamina D, uma vez que pode ser considerado um somatório da produção a partir da exposição solar e da dieta. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D é influenciada por mecanismos de retro-alimentação, apresentando níveis séricos variados e sua meia-vida é de aproximadamente 6 horas (HOLICK, 2009).

De acordo com o ponto de referencia estipulado por Holick (2009), foi encontrado 36,23% (n=25) das adolescentes com níveis suficientes de vitamina D, 59,42% (n=41) com insuficiência de vitamina D e 4,34% (n=3) com deficiência de vitamina D (Tabela 3).

As concentrações séricas aumentadas de PTH estão sendo consideradas como uma das principais toxinas urêmicas, em decorrência da sua capacidade de causar diversas alterações orgânicas, além de ser o grande responsável pelo desequilíbrio no metabolismo de cálcio nos pacientes com DRC (doença renal crônica) (BARBER, 2004). Valores de PTHi séricos elevados cronicamente, tanto por hiperparatiroidismo primário quanto secundário, estimulam a reabsorção óssea, levando à perda do tecido ósseo. O PTH induz o aumento da produção de células osteoprogenitoras e a diferenciação destas em osteoblastos e reduz a taxa de apoptose dos osteoblastos pré-existentes (RAMASAMY, 2006).

Em relação aos níveis de PTHi, foi encontrado 94,20% (n=65) das adolescentes com níveis de PTHi normais, 2,9% (n=2) com níveis maiores e 2,9% (n=2) apresentaram níveis menores de PTHi (Tabela 5).

Os níveis de cálcio no sangue são importantes principalmente para o equilíbrio da mineralização óssea (PREMAOR e FURLANETTO, 2006). Foi encontrado que 72,5% dos indivíduos (n=50) apresentaram níveis normais de cálcio e 27,5% (n=19) das voluntárias mostraram níveis de cálcio acima do normal, mas próximos à normalidade (Tabela 5).

O fósforo é importante no metabolismo ósseo, pois a formação do complexo cálcio-fósforo diminui a disponibilidade de cálcio livre (CHAMPE et al., 2006). Todas as adolescentes (n=69) apresentaram níveis normais de fósforo.

AST e ALT são indicadores de dano hepatocelular em diferentes tipos de doenças. Mas é importante saber que apresentar níveis mais altos que o normal

dessas enzimas não indica, necessariamente, uma doença hepática estabelecida. A sua dosagem é bastante importante já que a vitamina D é primeiramente metabolizada pelo fígado (HOLICK, 1999; PREMAOR e FURLANETTO, 2006).

Foi encontrado que 98,55% (n=68) dos indivíduos apresentaram níveis normais de AST e ALT e 1,45% (n=1) apresentaram níveis aumentados destas duas enzimas (Tabela 5).

A fosfatase alcalina (ALP) é uma enzima encontrada em diversos órgãos e tecidos como os ossos, o fígado e intestinos. É uma glicoproteína dimérica e dependente de zinco, que cliva a ligação fosfato de ésteres monofosfatos (CATHALA et al, 1975). Foi observado que 97,10% (n=67) apresentaram níveis normais e 2,9% (n=2) apresentaram níveis aumentados de fosfatase alcalina (Tabela 5).

A creatinina é filtrada principalmente nos rins, embora uma pequena quantidade seja secretada ativamente. Níveis de creatinina acima do normal são indicadores de insuficiência renal, assim a dosagem de creatinina serve como indicador da função do órgão. Das 69 meninas analisadas, 95,65% (n=66) apresentaram níveis normais de creatinina (Tabela 5).

Existe um mecanismo pelo qual a vitamina D pode afetar a homeostasia da glicose (SHOELSON et al., 2006), sendo esta a importância de medir os níveis de glicose dos indivíduos. Obtiveram-se os seguintes resultados: 95,65% (n=66) adolescentes apresentaram níveis glicêmicos normais, 2,9% (n=2) níveis aumentados e 1,45% (n=1) níveis abaixo do normal (Tabela 5).

Tabela 3: Níveis séricos da vitamina D da população de adolescentes do sexo feminino.

<b>Classificação da vitamina D</b>	<b>Porcentagens das adolescentes</b>	<b>Valores de referência</b>
<b>Níveis normais</b>	36,23%	> 30 ng/mL
<b>Insuficiência</b>	59,42%	20,1 – 30 ng/ mL
<b>Deficiência</b>	4,34%	10,1 – 20 ng/mL
<b>Deficiência Severa</b>	0%	< 10 ng/mL

Tabela 4: Dosagens bioquímicas referentes da população de adolescentes do sexo feminino.

<b>Característica</b>	<b>Média ± DPM</b> <b>n=69</b>
<b>Vitamina D [25(OH)D3]</b>	29,57 ± 7,15 ng/mL
<b>PTHi</b>	37,97 ± 15,41 pg/mL
<b>Cálcio</b>	10,19 ± 0,61 mg/dl
<b>Fósforo</b>	4,18 ± 0,41 mg/dl
<b>AST</b>	17,32 ± 7,81 U/L
<b>ALT</b>	14,00 ± 17,50 U/L
<b>Fosfatase alcalina</b>	205,62 ± 49,61 U/L
<b>Creatinina</b>	0,74 ± 0,11 mg/dl
<b>Glicemia</b>	80,81 ± 7,34 mg/dl

Tabela 5: Porcentagens dos níveis séricos de marcadores bioquímicos da população de adolescentes do sexo feminino.

<b>Marcadores Bioquímicos</b>	<b>Porcentagem de níveis normais</b>
<b>Cálcio</b>	72,5%
<b>PTH</b>	94,20%
<b>Glicose</b>	95,65%
<b>Fosfatase Alcalina</b>	97,10%
<b>AST</b>	98,55%
<b>ALT</b>	98,55%
<b>Fósforo</b>	100%
<b>Creatinina</b>	95,65%

#### **4.3 RELACÕES DAS ANÁLISES BIOQUÍMICAS COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D**

Foi analisado se havia correlação entre os níveis séricos de vitamina D e os níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo, AST, ALT, fosfatase alcalina, creatinina e glicemia. Constatou-se que houve uma correlação inversamente proporcional entre os níveis de 25(OH)D3 e PTH (Figura 2). Não houve qualquer tipo de correlação entre vitamina D e os demais parâmetros analisados (Figuras 3, 4, 5, 6, 7, 8).

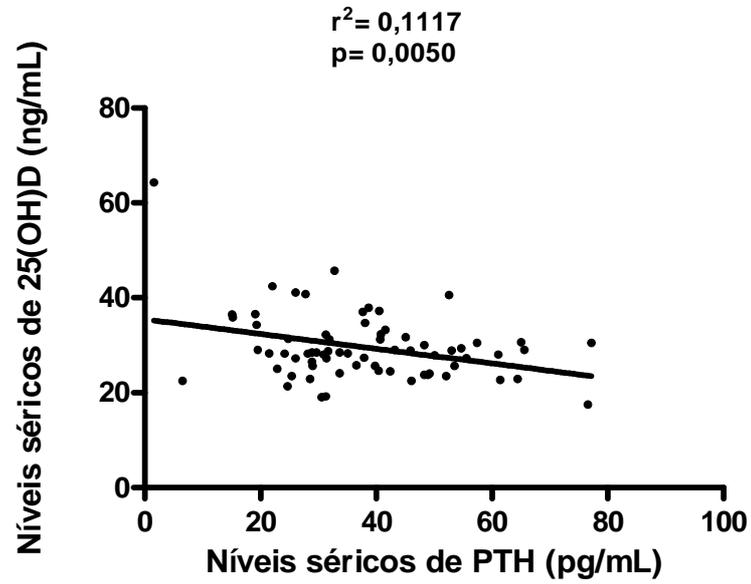


Figura 2: Correlação entre os níveis séricos de vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos de PTH.

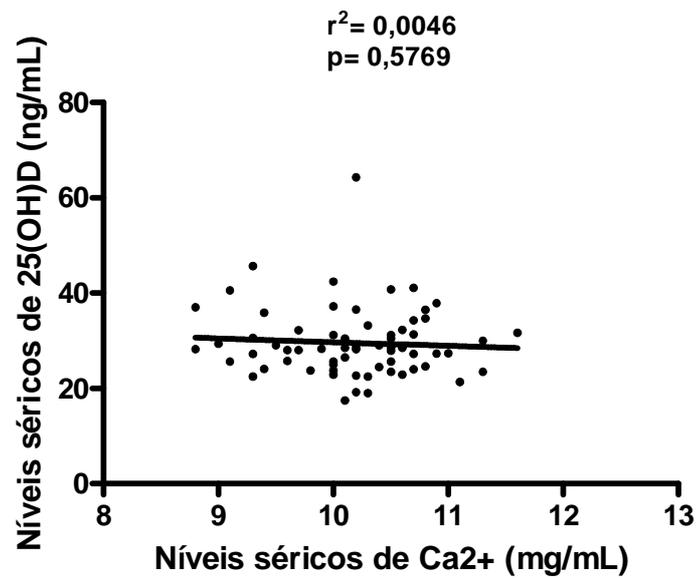


Figura 3: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos de Cálcio.

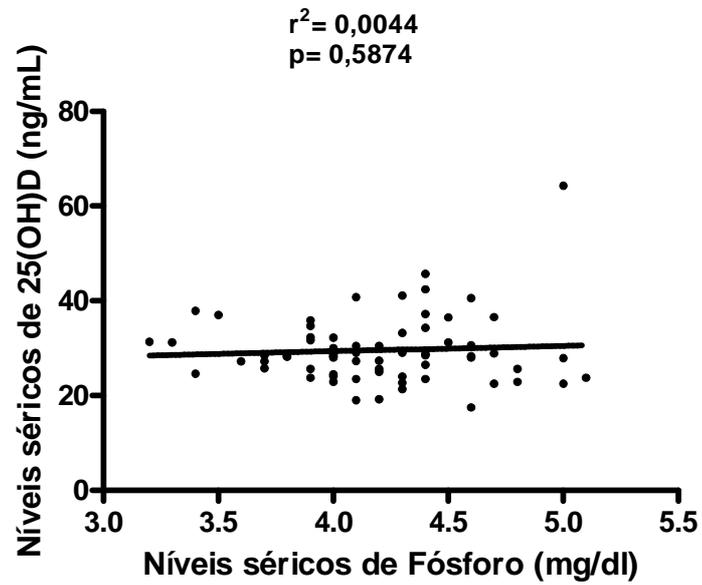


Figura 4: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos de Fósforo.

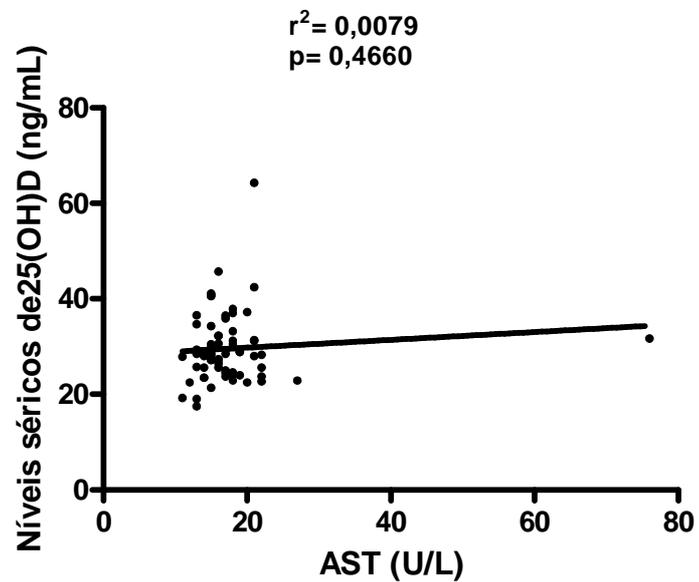


Figura 5: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos AST.

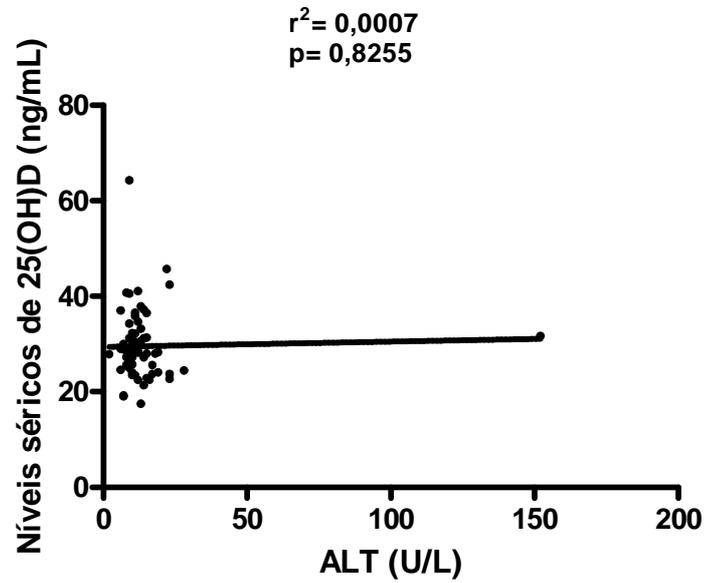


Figura 6: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos ALT.

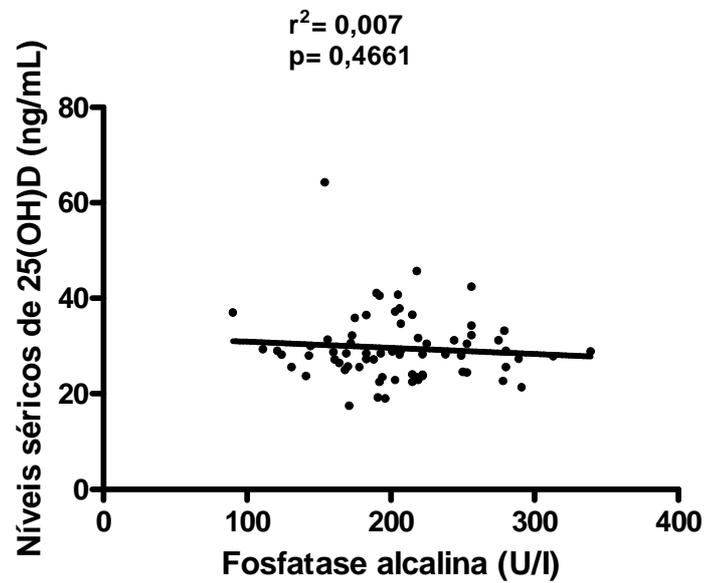


Figura 7: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis séricos fosfatase alcalina.

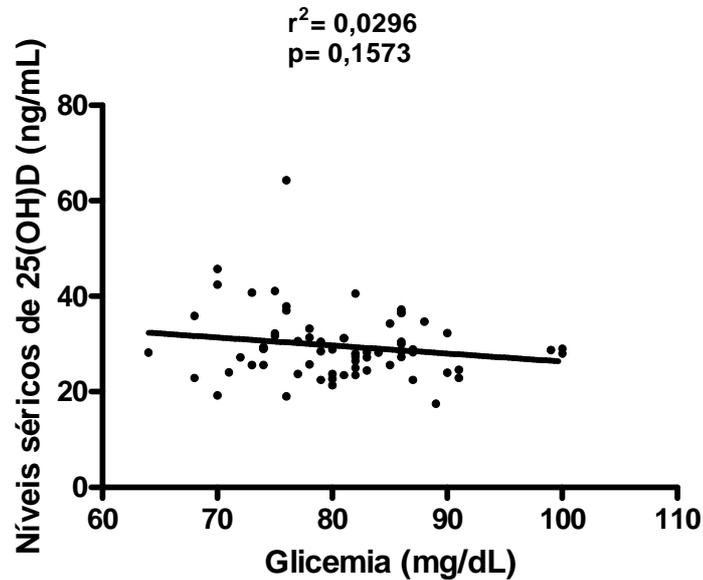


Figura 8: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e níveis glicêmicos.

#### 4.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Os resultados obtidos de acordo com a classificação do IMC foram: 73,91% (n=51) apresentavam peso normal; 8,68% (n=6) baixo peso; 11,59 % (n=8) apresentaram risco de excesso de peso; 5,79% (n=4) apresentaram excesso de peso. A média de IMC foi de  $21,21 \text{ kg/m}^2 \pm 4,01$  (Tabela 6).

Foram obtidos os seguintes resultados quanto ao percentual de gordura corporal: Média de  $27\% \pm 0,11$  (Tabela 6), sendo que em 47,82% (n=33) das voluntárias foi encontrado percentual de gordura adequado; em 7,24% (n=5) percentual baixo; em 23,18% (n=16) moderadamente alto; em 11,59% (n=8) alto; e em 10,14% (n=7) excessivamente alto.

Os valores do percentil de cintura encontrados foram os seguintes: Média de  $74,91 \text{ cm} \pm 9,65$  (Tabela 6); perímetro normal em 69,56% (n=48) das adolescentes e 30,43% (n=21) apresentou risco aumentado para doenças cardíacas.

Tabela 6: Avaliação Antropométrica da população de adolescentes do sexo feminino.

Medidas Antropométricas	Média ± DPM N=69
IMC	21,21 kg/m <sup>2</sup> ± 4,01
Percentual de Gordura Corporal	27,00% ± 0,11
Circunferência da cintura	74,91 cm ± 9,65

#### 4.5 RELAÇÕES ENTRE AS ANÁLISES ANTROPOMÉTRICAS E OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D

Não foi observada qualquer correlação entre os níveis séricos de vitamina D com o IMC, percentual de gordura ou circunferência de cintura (Figuras 9, 10,11).

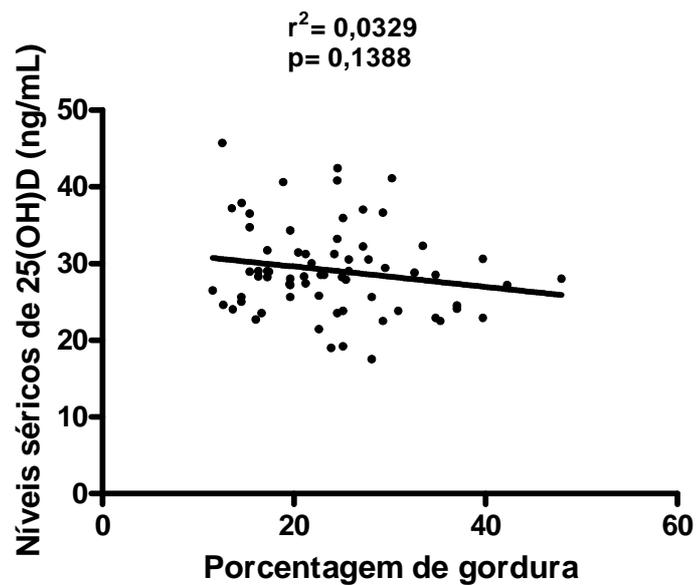


Figura 9: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a porcentagem de gordura corporal.

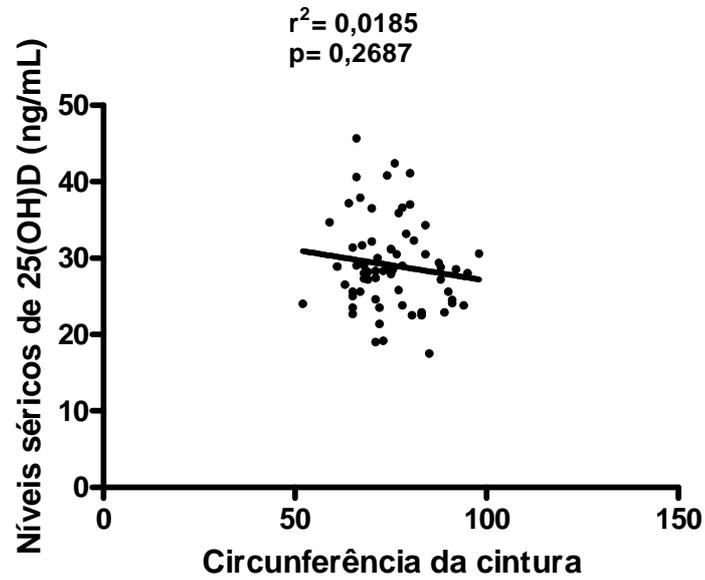


Figura 10: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a circunferência da cintura.

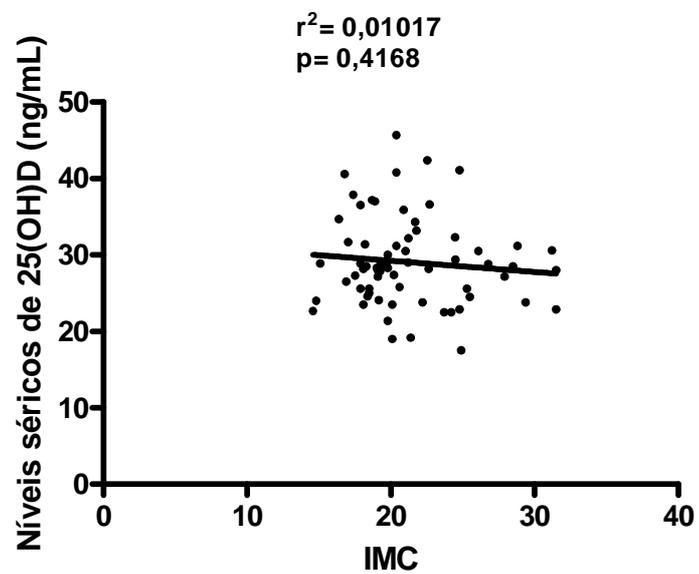


Figura 11: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e o IMC.

#### 4.6 ANÁLISE DA PRESSÃO ARTERIAL NAS ADOLESCENTES

Estudos epidemiológicos tem demonstrado que altos níveis séricos da 25-hidroxivitamina D [25(OH)D3] estão associados com menor pressão arterial média e com redução da prevalência de hipertensão (PARIKH et al., 2005). Além disso, a elevação na pressão arterial está associada com o aumento da gordura visceral (PARIKH et al., 2005), assim como níveis séricos de vitamina D se apresentam reduzidos com o aumento da gordura corporal (SYM et al., 2008).

A aferição da pressão foi realizada em 67 adolescentes, destas 97,01% (n=65) apresentaram pressão normal e 2,98% (n=2) pré-hipertensão, de acordo com as recomendações das I Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2005) nas adolescentes de até 17 anos e de acordo com VI Diretriz Brasileira sobre Hipertensão (2010) para as meninas de 18 anos. Os valores da aferição da pressão arterial sistólica e diastólica estão representados na tabela 7.

Tabela 7: Avaliação da Pressão Arterial da população de adolescentes do sexo feminino.

<b>Pressão arterial</b>	<b>Média ± DPM N=67</b>
<b>PAD</b>	101,49 ± 12,73 mmHg
<b>AS</b>	63,43 ± 8,58 mmHg

#### 4.7 CORRELAÇÃO ENTRE A PRESSÃO ARTERIAL E OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D

Nesta análise não observamos nenhuma correlação entre os níveis séricos de vitamina D e PAS/PAD (Figuras 12, 13).

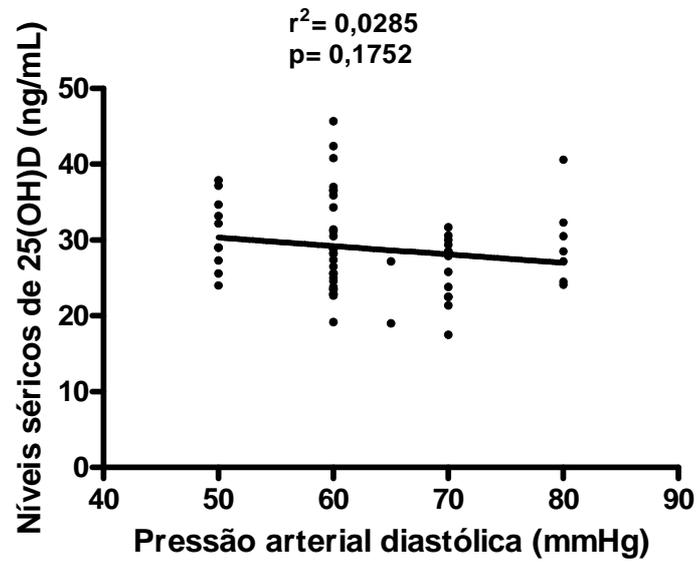


Figura 12: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a pressão arterial diastólica.

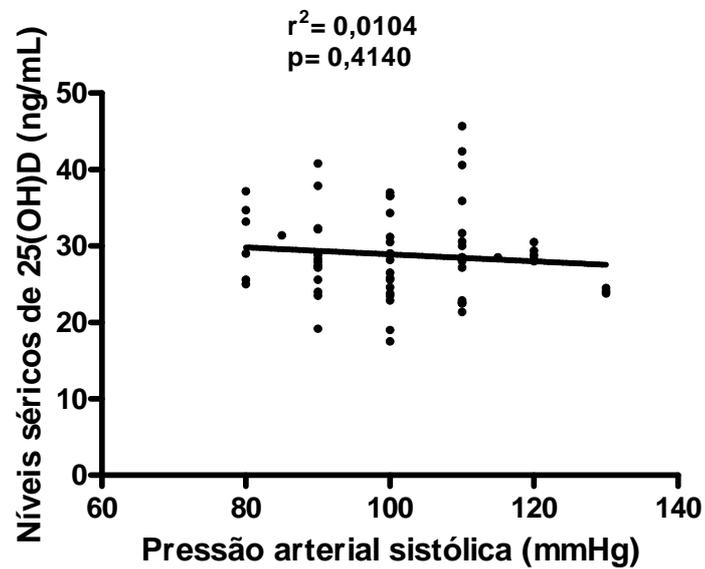


Figura 13: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a pressão arterial sistólica.

#### 4.8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA E SUA CORRELAÇÃO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D

A multiplicidade das interações de fatores exógenos e endógenos pode influenciar o pico do desenvolvimento da massa óssea (HEANEY et al., 2000), incluindo a atividade física (FEHILY et al, 1992), características genotípicas (JOUANNY et al., 1995) e dieta (WANG et al, 2003).

Em nossa amostra verificou-se que 40,58% das adolescentes foram classificadas como inativas (< 300min/sem) e 59,42% como fisicamente ativas (≥ 300 minutos por semana) (Tabela 8).

A despeito de 40% das voluntárias terem sido classificadas como inativas, a média de atividade física por semana das adolescentes foi de 439,20 minutos ± 382,19. Não foi encontrada correlação entre o tempo de atividade física realizada por semana e os níveis séricos de vitamina D ( $p=0,105$ ).

Por outro lado, observamos que as adolescentes que foram consideradas fisicamente ativas apresentavam níveis séricos de vitamina D maiores que aquelas que foram consideradas inativas. Assim, 41,46% ( $n=41$ ) das adolescentes fisicamente ativas apresentaram níveis adequados de vitamina D enquanto que 28,57% ( $n=28$ ) das que foram consideradas inativas apresentaram níveis séricos de vitamina D apropriados (Tabela 8).

Tabela 8: Avaliação da realização de atividade física da população de adolescentes do sexo feminino.

<b>Avaliação física</b>	<b>Total/Percentual N=69</b>	<b>Níveis séricos de 25(OH)D normais (%)</b>
<b>Fisicamente ativo</b>	41/59,42	41,46%
<b>Inatividade física</b>	28/40,58	28,57%

#### 4.9 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO SOLAR

Em adição à ingestão de vitamina D, outra importante fonte de vitamina D para as crianças e adultos é a exposição da pele à luz solar. Entretanto, estação, latitude, pigmentação da pele, uso de filtro solar, vestimenta e idade podem influenciar na síntese de vitamina D na pele. De acordo com Holick (2004b), aproximadamente 30 minutos de exposição ao sol (sem filtro solar) é suficiente para a produção de vitamina D necessária para o organismo.

Após a análise dos dados, observamos que 88,6% (n=62) das adolescentes se expõe ao sol (Tabela 9), destas 32,9% (n=23) utilizam filtro solar (Tabela 9), e 55,78% (n=39) utilizam calça e camiseta quando se expõe ao sol, assim, prejudicam a absorção dos raios ultravioleta e conseqüentemente a produção de vitamina D.

Tabela 9: Avaliação a exposição ao sol da população de adolescentes do sexo feminino.

<b>Exposição ao sol</b>	<b>Total/Percentual N=69</b>
<b>Expõe ao sol</b>	62/88,6
<b>Não Expõe ao sol</b>	7/10
<b>Expõe ao sol/Usa filtro solar</b>	23/32,9
<b>Expõe ao sol/Não usa filtro solar</b>	40/57,10
<b>Expõe ao sol/Às vezes usa filtro solar</b>	6/8,6

#### 4.10 RELAÇÃO DA EXPOSIÇÃO SOLAR, UTILIZAÇÃO DE FILTRO SOLAR E OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D

Neste estudo não se encontrou nenhuma correlação entre o filtro solar e exposição ao sol expressos em minutos ( $p=0,315$ ); e entre a exposição solar/minutos e os níveis séricos de vitamina D ( $p=0,127$ ); entre filtro solar e os níveis séricos de vitamina D ( $p=0,675$ ).

#### 4.11 ANÁLISE DA INGESTÃO ALIMENTAR

Ingerir diariamente quantidades adequadas de cálcio e vitamina D pode ter um impacto importante sobre o desenvolvimento do esqueleto em crianças e pode diminuir os riscos de doenças ósseas como a osteoporose na fase adulta. Além disso, uma ingestão inadequada pode contribuir também para algumas patologias como inflamação crônica e doenças autoimunes (HOLICK, 2003).

A tabela 10 apresenta a ingestão de nutrientes por parte da amostra estudada. Foi observado que somente 7,24% (n=5) e 4,34% (n=3) das adolescentes ingerem quantidade adequada de vitamina D e cálcio, respectivamente (Tabela 11). Em relação ao potássio e o fósforo somente 1,44% e 14,5% das meninas ingerem quantidades suficientes desses nutrientes. Porém, foi observado que 79,71%, 100%, 95,65% das adolescentes ingerem sódio, proteína, carboidrato, respectivamente, de maneira satisfatória (Tabela 11).

Tabela 10: Avaliação Nutricional da ingestão da população de adolescentes do sexo feminino.

<b>Substância</b>	<b>Média ± DPM N=69</b>
<b>Kcal</b>	2155,87 ± 1025,65 Kcal
<b>Vitamina D</b>	1,89 ± 1,48 µg
<b>Cálcio</b>	585,17 ± 623,74 mg
<b>Carboidrato</b>	247,33 ± 101,49 g
<b>Fósforo</b>	924,08 ± 419,73 mg
<b>Sódio</b>	2282,57 ± 968,20 mg
<b>Potássio</b>	2226,09 ± 1244,13 g
<b>Proteína</b>	77,48 ± 33,30 g

Tabela 11: Percentual de adolescentes do sexo feminino que ingerem quantidades suficientes de nutrientes.

<b>Substância</b>	<b>Porcentagem de Ingestão Normal</b>	<b>Quantidade Adequada Ingerida</b>
<b>Vitamina D</b>	7,24%	5,0 µg (AI)
<b>Cálcio</b>	4,34%	1300 mg (RDA)
<b>Potássio</b>	1,44%	4700 g (AI)
<b>Fósforo</b>	14,50%	1250 mg (RDA)
<b>Proteína</b>	100%	0,85 g (RDA)
<b>Carboidrato</b>	95,65%	100 g (RDA)
<b>Sódio</b>	79,71%	1500 mg (AI)

#### **4.12 CORRELAÇÃO DA INGESTÃO DE NUTRIENTES COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D**

Foram correlacionados os níveis séricos de vitamina D com a ingestão de vitamina D, cálcio, fósforo. Não houve correlação entre os níveis de vitamina D e a ingestão desses nutrientes como mostrado nas figuras 14, 15, 16.

Observamos também que das 44 adolescentes com déficit de vitamina D, 34,1% delas não tomam café da manhã e 65,9% não ingerem leite; das 25 meninas que apresentavam níveis séricos de VD normais, 24% não tomam café da manhã e 48% não ingerem leite.

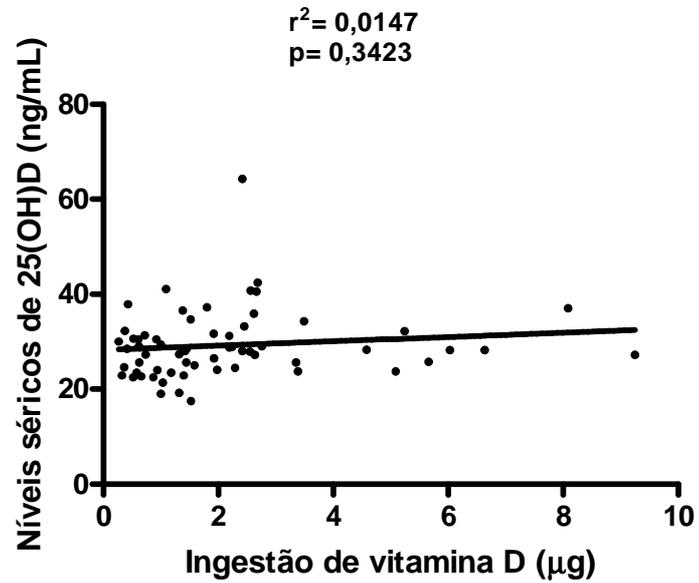


Figura 14: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a ingestão de vitamina D.

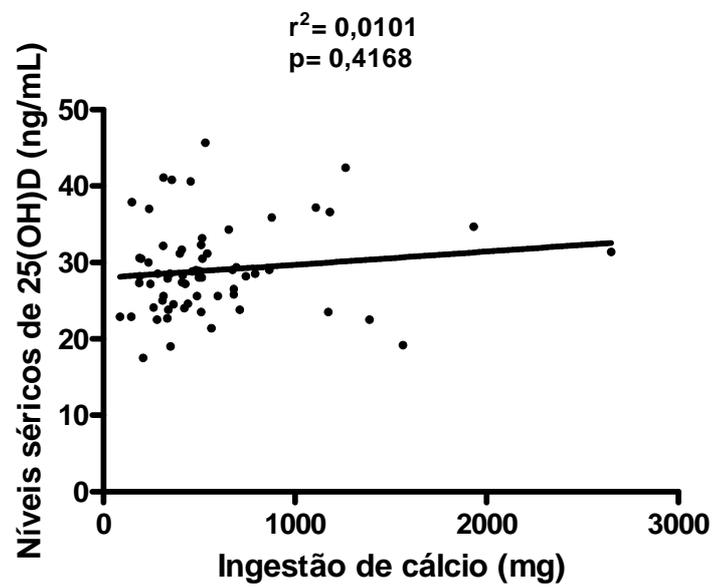


Figura 15: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a ingestão de cálcio.

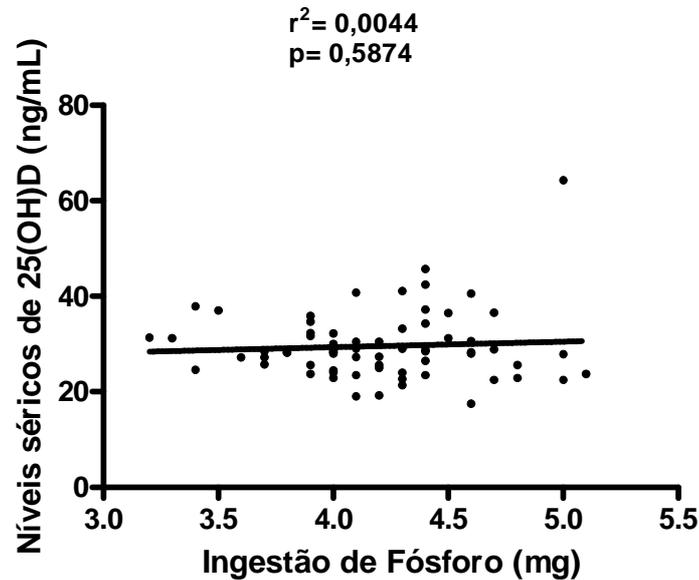


Figura 16: Correlação entre os níveis séricos de Vitamina D [25(OH)D3] e a ingestão de fósforo.

#### 4.13 CORRELAÇÃO DA INGESTÃO DE VITAMINA D COM OS DADOS BIOQUÍMICOS

Foram correlacionados os níveis de ingestão de vitamina D com os níveis séricos de cálcio, fósforo, AST, ALT, fosfatase alcalina, glicemia, PTHi. Não foi observada nenhuma correlação com a ingestão de vitamina D e os dados bioquímicos (Figura 17, 18, 19, 20, 21, 23), exceto em relação ao nível sérico de cálcio e a ingestão de vitamina onde foi relatada uma correlação inversamente proporcional (Figura 22).

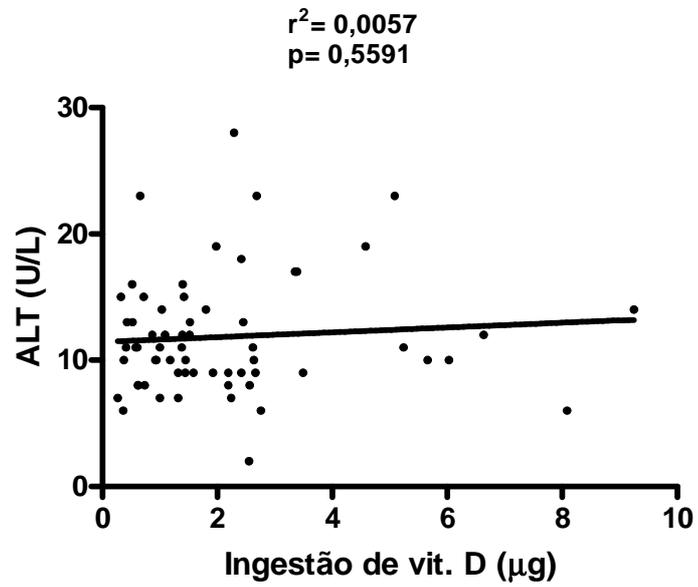


Figura 17: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e ALT.

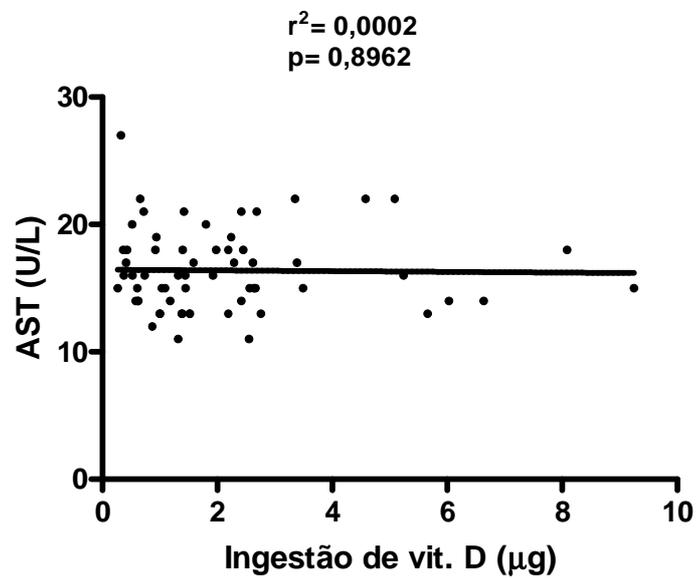


Figura 18: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e AST.

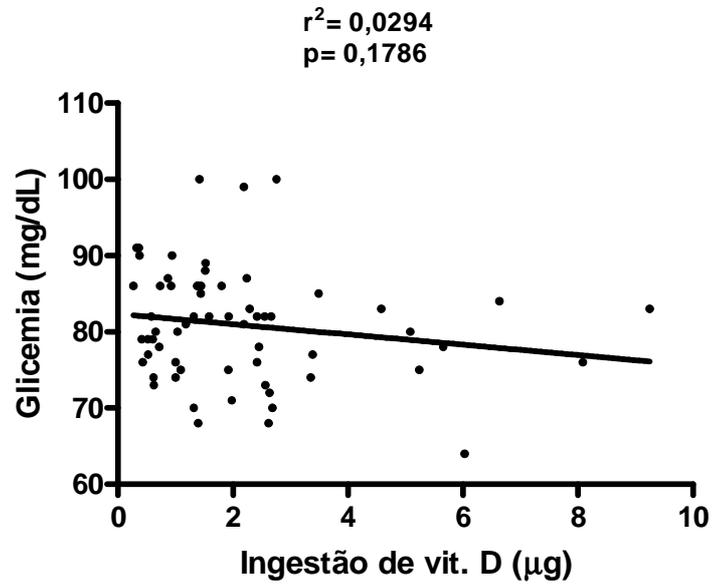


Figura 19: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e glicemia.

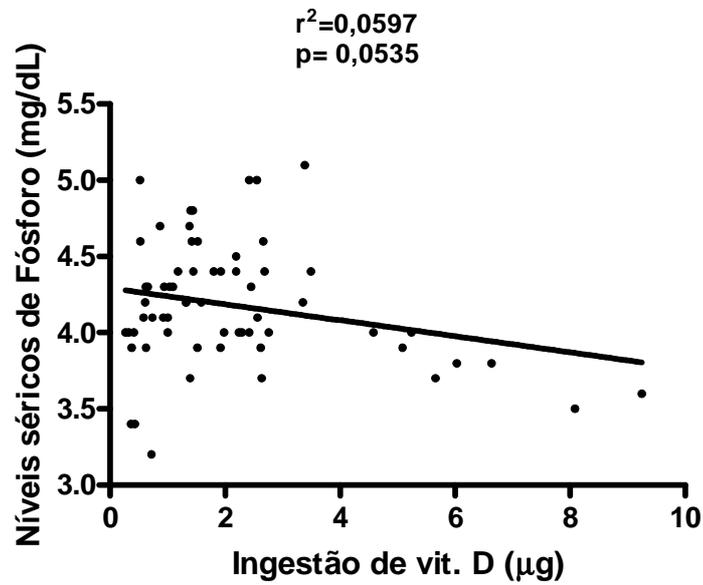


Figura 20: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e fósforo.

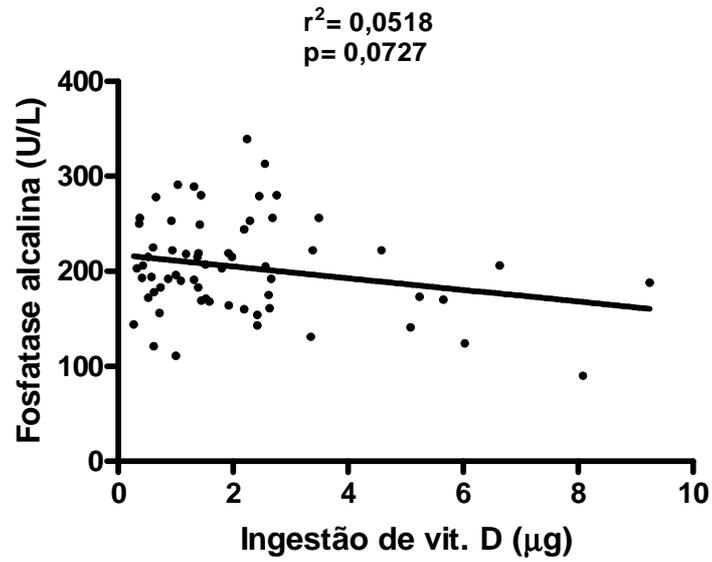


Figura 21: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e fosfatase alcalina.

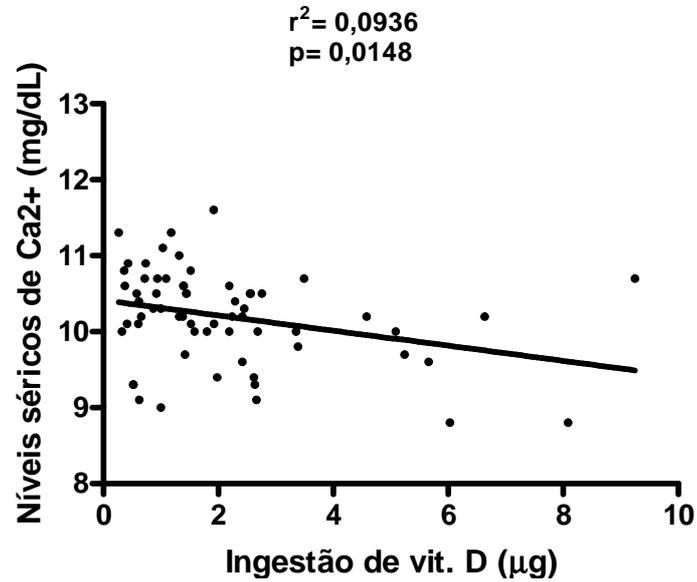


Figura 22: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e níveis séricos de cálcio.

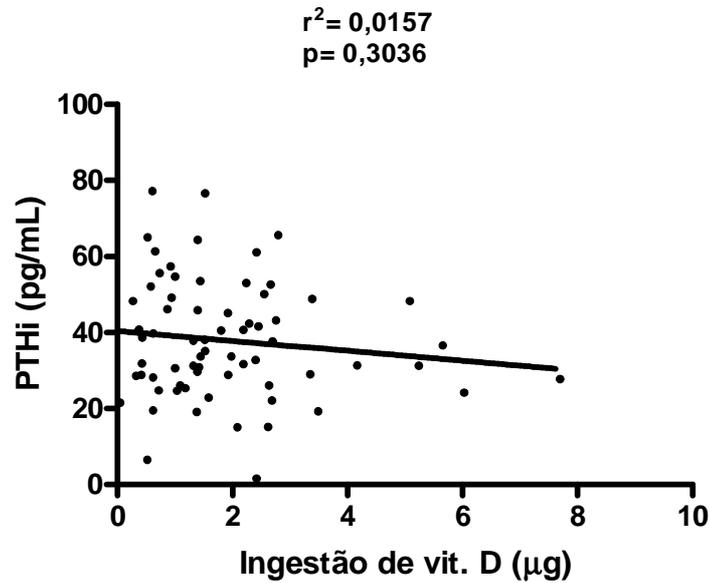


Figura 23: Correlação entre a ingestão de Vitamina D e PTHi.

#### 4.14 CORRELAÇÃO DA INGESTÃO DE CÁLCIO COM INGESTÃO DE VITAMINA D E PTHi

Neste trabalho, correlacionamos a ingestão de cálcio com a ingestão de vitamina D e PTHi (Figura 24, 25). Foi observado uma correlação inversamente proporcional entre ingestão de cálcio e PTHi (Figura 25).

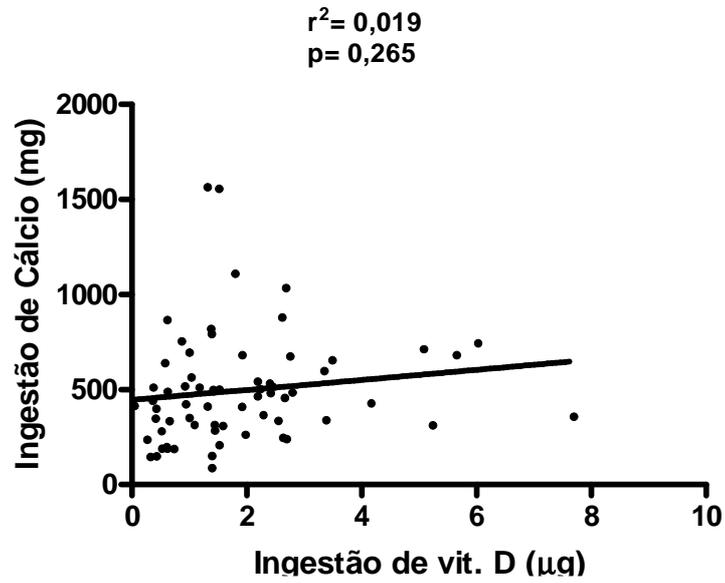


Figura 24: Correlação entre a ingestão de Cálcio e ingestão de Vitamina D .

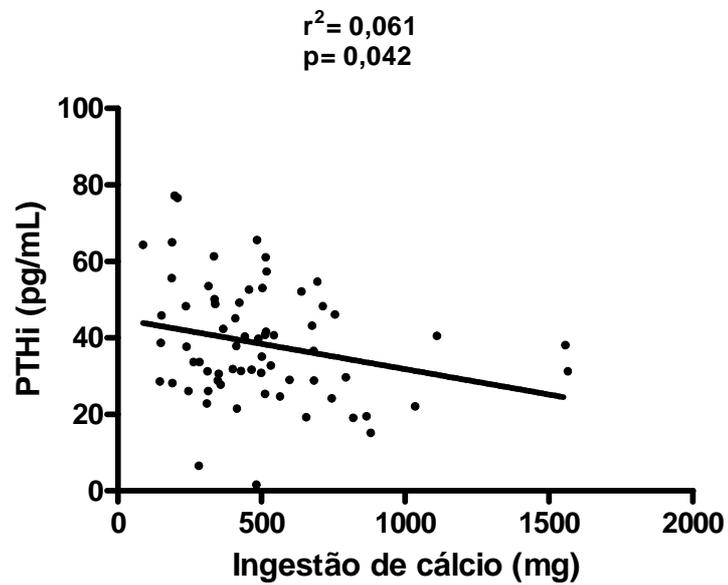


Figura 25: Correlação entre a ingestão de Cálcio e PTHi.

## 5 DISCUSSÃO

No estudo apresentado agora foi encontrado que 63,73% (n=44) dos adolescentes apresentaram níveis séricos de vitamina D menores que o ideal (>30ng/mL), sendo que destas 59,42% (n=41) apresentaram insuficiência e 4,34% (n=3) com deficiência de vitamina D. Já 36,23% (n=25) das adolescentes apresentaram níveis suficientes de vitamina D.

Vários estudos ao redor do mundo mostram também a grande porcentual de adolescentes com hipovitaminose D. Al-Ghamdi et al. (2011) demonstraram que 64% das adolescentes de 15-18 anos da Arábia Saudita apresentavam níveis de vitamina D abaixo de 10 ng/mL (25nmol/L). Em outro trabalho realizado na Turquia mostrou que 64,8% das meninas (0-16 anos) apresentaram níveis séricos de vitamina D abaixo de 20 ng/mL (ANDIRAN et al., 2012). Estes dois trabalhos apresentaram níveis séricos de 25(OH)D menores que o encontrado neste trabalho, uma das razões prováveis é que nestes países a população utiliza roupas mais fechadas, inibindo o contato da pele com os raios UVB. Outro fator a ser considerado é a localização da Turquia, já que esta apresenta uma latitude maior que a cidade de Juiz de Fora situada no Brasil, o que diminui a incidência de radiação UVB. No Brasil, Peters et al. (2009a) observaram que 62,1% (16-20 anos) apresentavam insuficiência de vitamina D, 63,9% em meninos e 60,6% em meninas. Mesmo sendo um país que não apresenta inverno rigoroso e tem alta incidência de raios ultravioleta, existe um alto índice de insuficiência de vitamina D no Brasil.

Em relação aos níveis de PTHi, foi encontrado 94,20% (n=65) com níveis de PTHi normais, e 5,79% (n=4) apresentaram níveis alterados de PTHi. Neste trabalho, encontramos uma correlação inversa com os níveis séricos de vitamina D e PTHi. Este resultado corrobora os resultados apresentados por Clementes et al. (1992), Levine (2005), Fuleihan et al. (2013).

Tem sido sugerido que há uma relação inversamente proporcional entre PTH e 25(OH)D. Uma das razões para esta correlação é que o PTH está associado com a renovação óssea e perda óssea (DEPARTMENT OF HEALTH, 1998). Uma deficiência de vitamina D provoca um aumento de PTH na corrente sanguínea, se esse aumento persistir provocará o aparecimento do hiperparatireoidismo secundário, e conseqüente, perda óssea (DUSSO et al., 2005). Então, uma

concentração suficiente de 25OHD é importante para a manutenção da saúde óssea.

Em um estudo com adolescentes de 14-16 anos também mostrou uma relação inversa entre PTH e 25(OH)D (OUTILA et al. 2001). Porém em outro trabalho realizado com homens e mulheres canadenses com diferentes idades foi observado que não houve uma relação entre PTH e 25(OH)D (VIETH et al. 2003).

Pekkinen et al. (2012) demonstraram que os valores de PTH tendem a ser mais altos com valores de 25(OH)D menores que 10,3 ng/mL (25nmol/L).

Estes dados mostram a influência da vitamina D nos níveis séricos de PTH.

Foram correlacionados os níveis séricos de fósforo, AST, ALT, fosfatase alcalina, creatinina com aos níveis de vitamina D. Observou-se que não houve uma correlação entre essas medidas. Isto mostra também que nenhuma das adolescentes analisadas apresentou doenças renais e hepáticas, assim o alto índice de insuficiência de vitamina D não está relacionado com problemas nestes dois órgãos.

Em trabalho realizado no Líbano com escolares de 10-16 anos não foi observada nenhuma correlação entre 25(OH)D com os marcadores de osteocalcina e fosfatase alcalina, apesar de que 52% dos indivíduos apresentarem insuficiência de vitamina D (concentração de 25(OH)D entre 25 e 50 nmol/L - 10 ng/mL e 20 ng/mL) (EL-HAJJ FULEIHAN et al. 2001).

A ausência de relação entre 25OHD e índices de saúde óssea pode ilustrar o forte efeito das mudanças hormonais que ocorrem durante a puberdade sobre a modelagem e remodelação do esqueleto, e que as concentrações plasmáticas de cálcio e fosfato podem ser reguladas por fatores que não dependem da vitamina D (KRISTINSSON et al. 1998). Em adição, tem sido proposto que é possível que os níveis de vitamina D durante o verão podem compensar as deficiências nas outras estações, assim não se observa qualquer alteração óssea (OLIVERI et al. 2000).

A deficiência de vitamina D pode inibir a secreção de insulina e modular a lipólise (ZEMEL et al., 2000). A ingestão de vitamina D provoca um aumento na secreção de insulina e melhora a tolerância à glicose tanto em animais (CADE & NORMAN, 1986) e quanto em humanos deficientes em vitamina D (GEDIK & AKALIN, 1986). Em um estudo realizado na Nova Zelândia que incluiu 5677 indivíduos (40-64 anos), níveis de 25(OH)D estavam diminuídos nos indivíduos com diagnóstico recente de tolerância a glicose e diabetes tipo 2 (ISHII et al., 2001). Em

outro trabalho realizado com crianças indígenas saudáveis da América do Sul, foi encontrada uma associação inversa entre 25(OH)D e concentração de glicose (HIRSCHLER et al., 2012). Porém, no nosso trabalho não encontramos correlação entre a glicemia e os níveis de vitamina D. Isto pode ser explicado pelo fato de que a maioria absoluta das estudantes (95,65%) apresentou níveis normais de glicose após o jejum de 12 horas, além disso, nenhuma das meninas relatou apresentar diabetes.

Hoje, existem inúmeros trabalhos que mostram uma associação da glicose e insulina com os níveis séricos de 25(OH)D, e outros que não demonstram nenhuma correlação. Uma das explicações prováveis é devido a interação de vários hormônios durante a puberdade, incluindo a secreção do hormônio do crescimento (KHADGWAT et al., 2012).

De acordo com Sauberlich (1999), indivíduos com deficiência de vitamina D podem apresentar baixos níveis séricos de fosfato, de 25(OH)D<sub>3</sub> e de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, altos níveis de fosfatase alcalina e de PTH. O cálcio sérico pode estar baixo ou normal.

Existem muitos mecanismos que explicam a associação entre 25(OH)D e hipertensão. Primeiro, Li et al. (2002) mostrou que 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode inibir a expressão de renina em camundongos. Segundo, níveis baixos de 25(OH)D também estão associados com a resistência à insulina (CHONCHOL e SCRAGG, 2007), como foi dito anteriormente, e terapia com vitamina D pode aumentar a secreção da insulina (BORISSOVA et al., 2003). Diante disso, a resistência à insulina tem sido proposta estar envolvido na patogênese da hipertensão (REAVEN et al., 1996). Terceiro, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode inibir o crescimento de células vasculares (CARTHY et al., 1989). Então, a associação vitamina D e hipertensão podem ser mediadas pelo sistema renina-angiotensina, resistência à insulina, e função vascular. Em um estudo observacional de adolescentes, NHANES III, demonstrou-se que níveis abaixo de 15 ng/mL de 25(OH)D tem mais chances de apresentar pressão arterial elevada quando comparado com o grupo de adolescentes que apresentaram níveis acima de 26 ng/mL (REIS et al., 2009). Peters et al. (2009b) também mostraram que a maioria dos trabalhos que obtiveram uma correlação entre os níveis séricos de vitamina D e PA, os indivíduos estudados apresentavam níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> menores que 20 ng/mL (PETERS et al., 2009b).

No atual trabalho, a grande parte das adolescentes apresentou níveis acima de 26 ng/mL de vitamina D, podendo justificar a não relação entre pressão arterial e níveis séricos de vitamina D, como também foi descrito no trabalho de Peters e colaboradores (2009b).

A obesidade é mais que uma deposição excessiva de gordura no corpo. Excesso de gordura corporal está associado com complicações metabólicas, problemas físicos e psicossociais (KOLETZKO et al., 2002). A quantidade de massa gorda em meninas adolescentes é geralmente mais elevada do que nos meninos (KOLETZKO et al., 2002). Nas meninas, independente da idade, o desenvolvimento puberal está associado com o aumento da gordura corporal (VIZMANOS e MARTI'-HENNEBERG, 2000). Já nos meninos, a velocidade de crescimento, o aumento da extensão de ombro e a relação do comprimento perna-a-tronco fazem com que eles tenham uma menor quantidade de gordura corporal (VIZMANOS e MARTI'-HENNEBERG, 2000).

Os índices de acúmulo de gordura encontrados são preocupantes devido aos problemas que o excesso de peso acarreta ao indivíduo como diversas complicações metabólicas, bem como com problemas físicos a médio e longo prazo, além dos seus efeitos sobre as relações sociais das pessoas obesas ou com sobrepeso (WHO, 1998).

Além disso, acredita-se que a distribuição da gordura visceral é um fator de risco para problemas de saúde, principalmente cardíaco, tanto para adultos quanto para as crianças (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1998).

A despeito de alguns artigos mostrarem que a gordura em excesso pode causar hipovitaminose D (LIEL et al, 1988; WORTSMAN et al., 2000).

Neste trabalho, em relação ao nível de gordura corporal, foram encontrados 73,91% (n=51) das adolescentes apresentavam peso normal; 8,68% (n=6) baixo peso; 11,59 % (n=8) tiveram risco de excesso de peso; 5,79% (n=4) apresentaram excesso de peso. Peters et al., 2009b, encontraram 1,5% dos adolescentes com baixo peso, 83,8% com peso normal e 14,7 % sobrepeso; sendo que a porcentagem de massa gorda foi mais alta em meninas.

Não se encontrou nenhuma correlação entre o IMC e os níveis séricos de vitamina D em adolescentes. Porém, em trabalhos realizados em adultos foram observado uma relação inversa entre 25(OH)D e IMC (BISCHOF et al., 2006; LAGUNOVA et al., 2009).

Andiran et al. (2012) demonstraram que crianças com deficiência de vitamina D apresentaram um aumento significativo do IMC comparado com as crianças com níveis séricos de 25(OH)D normais.

Estudos têm mostrado que o tecido gorduroso é o maior reservatório do corpo para a vitamina D. Assim, indivíduos obesos têm uma diminuição significativa nos níveis de vitamina D na corrente sanguínea (LIEL et al, 1988). Tem sido proposto que esta relação inversa pode ser devido a um aumento da eliminação renal da vitamina D com a absorção reforçada no tecido adiposo (LIEL et al., 1988) e/ou diminuição da biodisponibilidade da vitamina D (WORTSMAN et al., 2000). No trabalho de BLUM et al. (2008) ao analisar níveis de vitamina D no tecido gorduroso subcutâneo, demonstrou-se que há uma correlação inversa entre a quantidade de gordura corporal e concentração sérica de vitamina D. Outros trabalhos também relatam associação entre obesidade e concentração de 25(OH)D circulante, porém eles consideraram somente indivíduos que apresentaram  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (WORTSMAN et al., 2000; MCGILL et al., 2008). Isso pode justificar a falta de correlação entre a porcentagem de gordura corporal/IMC e níveis séricos de vitamina D em nossas análises, já que o IMC não ultrapassou o valor de  $31,20 \text{ Kg/m}^2$ .

Ao realizar a circunferência da cintura, observamos que 69,56% (n=48) das adolescentes apresentavam circunferência normal, e 30,43% (n=21) têm um aumento da circunferência de cintura, o que pode aumentar a incidência para doenças cardíacas.

Em trabalho realizado em 2004, Katzmarzyk e colaboradores analisaram crianças e adolescentes de 5 a 18 anos, observaram que aqueles que apresentavam altos valores de IMC e de circunferência de cintura apresentaram um risco maior para doenças cardíacas. Em outro trabalho realizado por Flodmark et al. (1994) com crianças obesas com idade entre 12 e 14 anos, foi observado o mesmo tipo de correlação.

Ao correlacionar os níveis séricos de vitamina D com a circunferência da cintura não se encontrou relação entre os dois parâmetros. O mesmo foi encontrado no trabalho de Salekzamani et al. em 2011. Porém, outro estudo, realizado em indivíduos maiores de 18 anos, mostrou uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e a circunferência da cintura (MCGILL et al., 2008).

Uma possível explicação para a não correlação encontrada entre os níveis séricos de vitamina D e as medidas antropométricas é que a maioria das adolescentes analisadas não foram classificadas como obesas.

Através dos resultados antropométricos, deve-se alertar para uma mudança de vida tanto nutricional quanto física, para que no futuro esses adolescentes não sofram de doenças relacionadas à obesidade como problemas cardíacos, diabetes tipo 2, e hipovitaminose D.

A prática regular de atividade física promove diversos benefícios para a saúde dos adolescentes como a redução da adiposidade, melhora da saúde cardiovascular e mental, melhora da força e *endurance* muscular, melhora da capacidade aeróbica, diminuição da ansiedade e depressão, melhora do desempenho escolar, além de ser um fator importante para reduzir a possibilidade de desenvolvimento de doenças crônicas que podem se manifestar durante a vida adulta (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006).

Em relação à atividade física, foi encontrado que 40,58% das adolescentes não praticam nenhum tipo de exercícios físico e que 59,42% são fisicamente ativas. No trabalho de Peters et al. (2009a) encontraram que 29,2% das meninas afirmaram que praticavam alguma atividade física, e que apenas 6,8% dos adolescentes não praticam nenhum tipo de esporte ou exercício físico e nenhuma atividade de locomoção para escola. Eles também observaram que adolescentes que praticam atividade física moderada ou vigorosa tendem apresentar concentrações de 25(OH)D mais alta do que aqueles que reportaram realizar atividade física fraca ou serem sedentários. Este resultado também foi encontrado no trabalho de Pekkinen et al. (2012). Observamos também esses resultados em nosso trabalho.

Em trabalho realizado na Arábia Saudita com crianças e adolescentes foi encontrado que a deficiência de vitamina D apresenta correlação com a atividade física (AL-OTHMAN et al., 2012). Apesar desses dados, no nosso trabalho não foi encontrado correlação entre níveis de vitamina D e atividade física.

Apesar da não correlação encontrada, encontramos que 41,46% das adolescentes fisicamente ativas apresentaram níveis adequados de vitamina D. Diante desse resultado, podemos concluir que indivíduos que fazem exercícios físicos regulares (>300 minutos por semana) podem apresentar um aumento nos níveis séricos de 25(OH)D.

Dados mostram que, com exceção das latitudes norte, a maior parcela dos indivíduos obtém a vitamina D mediante sua própria exposição à luz solar, por conseguinte, mais do que através da alimentação (BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1998). E se considera que os suplementos contendo a vitamina D são úteis para indivíduos cronicamente privados de a luz solar.

No caso dos recém-nascidos, o leite em pó apresenta concentrações de vitamina D suficiente para eles, ao contrário do leite materno, que apresenta grande quantidade de cálcio (BARRAL et al., 2007).

Principalmente em países mais ao norte, os indivíduos necessitam se expor à luz solar durante a primavera, verão e outono, para garantir no inverno concentrações ideais de vitamina D no organismo. Deve-se observar que não é necessária a exposição nas horas mais quentes do dia, tampouco exposição direta ao sol (BARRAL et al., 2007). De acordo com Holick (2004b) é necessário somente 30 minutos de exposição sem o uso de filtro solar diariamente para que ocorra um aumento dos níveis de vitamina D necessário para o organismo, sendo o horário de melhor produção de vitamina D é entre 12h e 14h.

Adams et al. (1982) descobriram que uma exposição aos raios ultravioleta no corpo humano causando uma coloração rosada na pele é equivalente a uma dose oral de vitamina D entre 250-650 µg (10000 – 25000 UI). Já o tempo de exposição para obter esta dose recomendada (cerca de 1000IU) depende do tipo de pele, tempo, e local, bem como condições de ambiente e de vestuário (WEBB & ENGELSEN, 2008).

Foi encontrado que 89,85% das adolescentes relataram que se expõem ao sol, destas 42,03% disseram que utilizam filtro solar e 59,42% utilizam calça e camiseta quando se expõe ao sol. A utilização de roupas não adequadas e o uso de filtro solar prejudica a absorção dos raios ultravioleta pela pele e, conseqüentemente, a produção de vitamina D.

De acordo com Peters et al. (2009a), meninas se expõem menos ao sol e usam mais o filtro solar do que os meninos, tendo uma maior tendência a hipovitaminose D.

Neste trabalho, não foi encontrada nenhuma relação entre os níveis séricos de vitamina D com a utilização de filtro solar e a exposição solar. Essa não correlação pode ser explicada pela localização do Brasil, já que a maioria dos

trabalhos que mostraram uma relação entre 25(OH)D e exposição ao sol, localizam-se em latitudes maiores, sendo considerados países de clima temperado.

Porém, no estudo realizado por Greenfield et al. (2012) no Canadá, em que analisaram indivíduos de 12 a 79 anos, observaram uma associação entre as concentrações de vitamina D e a exposição solar. No entanto, este trabalho concluiu que são necessárias mais investigações através de estudos longitudinais e análise da radiação UVB para melhor avaliar a relação entre a radiação emitida pelo sol e os níveis de vitamina D nos seres humanos, já que estão ocorrendo mudanças na camada de ozônio, modificando os níveis de radiação ultravioleta que atingem o planeta.

Weaver (2006) reafirma a necessidade de estudar o padrão alimentar para avaliar a ingestão de cálcio e de outros nutrientes e determinar a incorporação de produtos na dieta de adolescentes.

Somente algum tipo de alimentos contêm quantidades apreciáveis de vitamina D que têm um impacto nos níveis séricos deste hormônio: fígado de peixe, óleo de fígado de peixe (salmão), peixe gordo, e gema de ovo (LU et al., 2007). Em alguns países, existe adição de vitamina D em alguns alimentos como: leite, margarina e/ou manteiga. A ingestão de vitamina D em diferentes estudos varia com a idade, alimentação, hábitos suplementares e gênero (LEHMANN e MEURER, 2010).

Muitos países têm suas próprias recomendações para a ingestão de vitamina D, reconhecendo que a exposição ao sol seja insuficiente na população. A Organização Mundial de Saúde publicou uma reportagem sobre a dieta, nutrição, e prevenção de doenças crônicas em 2003. Em países com alto índice de fratura, ingestão baixa de cálcio (<400-500 mg/dia), associado com o aumento do risco em indivíduos mais velhos foi sugerido um aumento na dieta de vitamina D e cálcio. A Organização Mundial de Saúde sugere que indivíduos que tenham pouco acesso à exposição solar, façam ingestão de vitamina D de 5-10 µg (200-400IU) diariamente.

Foi observado que somente 7,24% (n=5) e 4,34% (n=3) das adolescentes ingerem quantidade adequada de vitamina D (200IU/dia) e cálcio respectivamente. Em relação ao potássio, fósforo somente 1,44% e 14,5% das meninas ingerem quantidades suficientes desses nutrientes. Porém, foi observado que 79,71%, 100%, 95,65% das adolescentes ingerem sódio, proteína, carboidrato, respectivamente, de maneira satisfatória. Estes baixos níveis de ingestão de vitamina D foram também

observado no trabalho de Peters et al. (2009a), em que apenas 14,9% dos adolescentes ingerem quantidades adequadas de vitamina D conforme AI (200IU/dia). Salamoun et al, 2005, obtiveram o mesmo resultado, ou seja, somente 16% dos 385 dos adolescentes analisados ingerem concentrações adequadas de vitamina D. Estes resultados mostram que ainda existam poucos alimentos ricos em vitamina D e/ou alimentos suplementados com vitamina D. Além disso, demonstram que os adolescentes não estão ingerindo nutrientes suficientes para manter uma boa saúde mental e corporal.

Concentrações adequadas de vitamina D resultam em uma absorção intestinal de 30 a 40% do cálcio ingerido, enquanto a ausência de vitamina D resulta na absorção de apenas 10 a 15% do cálcio na dieta. A eficiência na reabsorção renal de cálcio também é aumentada na presença de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (HOLICK M.F., 2007).

O decréscimo na ingestão de nutrientes, principalmente de vitamina D e cálcio, entre os adolescentes está associado à substituição produtos lácteo por refrigerantes, sucos artificiais, salgados, sanduíches. Além disso, muitos adolescentes não realizam o desjejum e substituem o jantar por lanches, sendo que nestas refeições existem grande fonte de nutrientes (GRANT & HOLICK, 2005).

Foram correlacionados os níveis séricos de vitamina D com a ingestão de vitamina D, cálcio, fósforo. Porém, não foi encontrada correlação com os níveis séricos de vitamina D e a ingestão desses nutrientes. Porém no trabalho de Pekkinen et al. (2012) apresentou um correlação entre os níveis séricos de vitamina D e a ingestão de vitamina D.

Foi observado também que a insuficiência de vitamina D era comum, mesmo em indivíduos que apresentavam uma ingestão de vitamina D recomendada ou maior do que o recomendado (Pekkinen et al., 2012).

Observamos que das 44 adolescentes com déficit de vitamina D, 34,1% delas não tomam café da manhã e 65,9% não ingerem leite; e das 25 meninas que apresentavam níveis séricos de VD normais, 24% não tomam café da manhã e 48% não ingerem leite. Este resultado também foi encontrado por Salamoun et al. (2005) e Peters et al. (2009b). Isto mostra que uma ingestão de leite e o ato de tomar o café da manhã poderá proporcionar um aumento do nível sérico de vitamina D.

Ao correlacionar os níveis de ingestão de vitamina D com os níveis séricos de cálcio, fósforo, ALT, AST, fosfatase alcalina, glicemia, PTHi. Foi observada uma

correlação inversamente proporcional entre os níveis séricos de cálcio e a ingestão de vitamina D. Demonstrando que uma ingestão suficiente de vitamina D mantém uma regulação de cálcio satisfatória para a formação do osso.

A principal função fisiológica da vitamina D, especialmente em crianças e adolescentes, é aumentar a absorção de cálcio, que é importante para o desenvolvimento do tecido ósseo. Assim, a ingestão adequada de vitamina D e cálcio é necessária para manter níveis de vitamina D no organismo e uma absorção adequada de cálcio (ABRAMS et al, 2005). Além disso, uma ingestão insatisfatória desses nutrientes interfere no crescimento do tecido ósseo em crianças e adolescentes (BUENO et al., 2008).

É importante salientar que durante a adolescência, um dos mecanismos compensatório para o crescimento do esqueleto e o aumento da absorção intestinal de cálcio, ocorre pelo mecanismo da vitamina D e do PTH (TYLAVSKY et al, 2005).

No trabalho de Peters et al. (2009a) foi encontrado uma correlação entre a ingestão de cálcio e a ingestão de vitamina D, mostrando a importância da ingestão desses nutrientes para a formação óssea durante a adolescência. Porém, neste trabalho não encontramos relação entre a ingestão desses nutrientes.

Foi observado uma correlação inversamente proporcional entre a ingestão de cálcio e PTHi, demonstrando que o PTH pode ser ativado quando o cálcio estiver deficiente na alimentação. Essa relação também foi observada no trabalho de Bueno et al. em 2010.

Nosso trabalho apresenta algumas limitações como o número baixo de adolescentes analisados, e a falta de análise dos níveis séricos de albumina para o cálculo do cálcio total corrigido.

Apesar desse trabalho ter encontrado altos índices de adolescentes com deficiência de vitamina D, não foi encontrado nenhuma correlação entre os principais fatores que podem estar associados com os baixos níveis séricos de vitamina D, exceto com os níveis de PTH, onde se mostrou ser inversamente proporcional. Foi também encontrada uma correlação inversa entre a ingestão de vitamina D e níveis séricos de cálcio e entre o PTH e a ingestão de cálcio. Estes resultados mostram a importância do cálcio no mecanismo de fisiológico da vitamina D e PTH.

## 6 CONCLUSÃO

- Os resultados obtidos demonstram altos índices de hipovitaminose D na população jovem do sexo feminino.
- Grande parte das adolescentes não ingerem quantidades adequadas de vitamina D e de cálcio, podendo no futuro apresentar, principalmente, problemas ósseos.
- Existe uma correlação inversamente proporcional entre os níveis séricos de vitamina D e PTH. Se a hipovitaminose D persistir no indivíduo, poderá no futuro acarretar um hiperparatireodismo secundário.
- Houve uma relação inversamente proporcional entre a ingestão de vitamina D e os níveis séricos de cálcio, podendo concluir que uma ingestão adequada de vitamina D pode proporcionar uma regulação satisfatória de cálcio e, provavelmente, uma mineralização óssea adequada.
- Encontramos uma correlação inversamente proporcional entre a ingestão de cálcio e PTH, demonstrando a importância de uma ingestão adequada de cálcio para a manutenção da função da paratireoide
- Não observamos relação entre níveis séricos de vitamina D com as medidas antropométricas, ingestão de nutrientes (vitamina D, cálcio, fósforo), atividade física, exposição ao sol, filtro solar, marcadores bioquímicos e pressão arterial.
- Diante disso, o alto índice de hipovitaminose D nas adolescentes estudadas pode ser devido ao reflexo da baixa ingestão de vitamina D na dieta. Além disso, recomendamos a realização de atividade física ao ar livre, e a ingestão de produtos lácteos, para assim aumentar os níveis séricos de vitamina D.
- Devido à alta prevalência de hipovitaminose D, a adição vitamina D aos alimentos e a suplementação desse nutriente é necessário para toda a população, mesmo em países tropicais como o Brasil.

## 7 REFERÊNCIAS

ABE, E.; MIYAURA, C.; SAKAGAMI, H.; TAKEDA, M.; KONNO, K.; YAMAZAKI, T.; YOSHIKI, S.; SUDA, T. 1981. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. **Proceedings of the National Academy Sciences**, **78**: 4990-4994.

ABRAMS, S.A.; GRIFFIN, I.J.; HAWTHORNE, K.M.; GUNN, S.K.; GUNDBERG, C.M.; CARPENTER, T.O. 2005. Relationships among vitamin D levels, parathyroid hormone, and calcium absorption in young adolescents. **Journal Clinic Metab**, **90**(10): 5576-5581.

ADAMS, J.S.; CLEMENS, T.L.; PARRISH, J.A.; HOLICK, M.F. 1982. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. **The New England Journal of Medicine**, **306**: 722-725.

ADORINI, I.; PENNA, G.; GIARRATANA, N.; RONCARI, A.; AMUCHASTEGUI, S.; DANIEL, K.C.; USKOKOVIC, M. 2004. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, **89-90**(1-5):437-41

ANDIRAN, N.; CELIK, N; AKCA, H.; DOGAN, G. 2012. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. **Clin Res Pediatr En doocrinol**, **4**(1):25-29.

ALEMZADEH, R.; KICHLER, J.; BABAR, G.; CALHOUN, M. 2008. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. **Metabolism**, **57**(2):183-91.

AL-GHAMDI, M. A.; LANHAM-NEW, S.A.; KAHN, J.A. 2011. Differences in vitamin D status and calcium metabolism in Saudi Arabian boys and girls aged 6 to 18 years: effects of age, gender, extent of veiling and physical activity with concomitant implications for bone health. **Public Health Nutrition**: 1-9.

AL-OTHMAN, A.; AL-MUSHARAF, S.; AL-DAGHRI, N. et al. 2012. Effect of physical activity and sun exposure on vitamin D status of Saudi children and adolescents. **Pediatric**, **12**:92.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. 2006. Council on Sports Medicine and Fitness and Council on School Health. Active health living: prevention of childhood obesity through increase physical activity. **Pediatrics.**, **117**(5): 1834-1842.

ANDERSEN, R.; MOLGAARD, C. et al. 2005. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. **European Journal of Clinical Nutrition**, **59**; 533–541.

ANDERSON, P.H.; MAY, B.K.; MORRIS, H.A. 2003. Vitamin D metabolism: new concepts and clinical implications. **Clin Biochem Rev**, **24** (1): 13-26.

ANDIRAN, N.; CELIK, N.; AKCA, H.; DOGAN, G. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. 2012. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, **4** (1):25-29.

ARMBRECHT, H.J.; BOLTZ, M.; STRONG, R.; RICHARDSON, A.; BRUNS, M.E.; CHRISTAKOS, S. 1989. Expression of calbindin-D decreases with age in intestine and kidney. **Endocrinology**, **125**: 2950-2956.

ARUNABH, S.; POLLACK, S.; YEH, J.; ALOIA, J.F. 2003. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. **J Clin Endocrinol Metab.**, **88** (1): 157-61.

BANDEIRA, F.; GRIZ, L.; DREYER, P.; EUFRAZINO, C.; BANDEIRA, C.; FREESE, E. 2006. Vitamin D deficiency: a global perspective. **Arquivo Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, **50** (4): 640-6.

BARBER, P. J. 2004. Disorders of the parathyroid glands. **Journal of Feline Medical Surgery**, **6** (4), p.259-269.

BARRAL, D.; BARROS, A.C.; ARAUJO, R. P.C. Vitamina D: Uma abordagem Molecular. 2007. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, **7** (3): 309-315.

BIRLEA, A.S.; COSTIN, G.E.; NORRIS, D.A. 2008. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitilligo depigmentation. **Current Drug Targets**, **9** (4): 345-59.

BISCHOF, M. G.; HEINZE, G.; VIERHAPPER, H. 2006. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. **Horm Res.**, **66** (5):211-5.

BLUM, M.; DOLNIKOWSKI, G.; SEYOUM, E.; HARRIS, S.S.; BOOTH, S.L.; PETERSON, J.; SALTZMAN, E.; DAWSON-HUGHES, B. 2008. Vitamin D3 in fat tissue. **Endocrine**, **33**: 90-94.

BORISSOVA, A.M.; TANKOVA, T.; KIRILOV, G.; DAKOVSKA, L.; KOVACHEVA, R. 2003. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. **Int J Clin Pract.**, **57** (4): 258-61.

BRASIL. **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**. Portaria n. 3, de 13 de janeiro de 1988. Diário oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 30 de marco de 1998. Seção 1-E, p.4.

BUENO, A.L.; CZEPIELEWSKI, M.A. 2008. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. **J Pediatr (Rio J)**, **85** (5): 386-94.

BUENO, A.L.; CZEPIELEWSKI, M.A.; RAIMUNDO, F.V. 2010. Calcium and vitamin D intake and biochemical tests in short-stature children and adolescents. **European Journal of Clinical Nutrition**, **64**: 1296-1301.

CADE, C.; NORMAN, A.W. 1986. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. **Endocrinology**, **119**, 84-90.

CARTHY, E.P.; YAMASHITA, W.; HSU, A.; OOI, B.S. 1989. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. **Hypertension**, **13**:954–959. [PubMed: 2786849]

CATHALA, G.; BRUNEL, C. 1975. Bovine kidney alkaline phosphatase. Purification, subunit structure, and metalloenzyme properties. **J. Biol. Chem.** **250** (15), 6040-5.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2000). Tabelas de IMC. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts/Adaptado> do NCHS. **CDC growthcharts**

CHAMPE, P.C. et al. **Bioquímica ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006, 533p.

CHONCHOL, M.; SCRAGG, R. 2007. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Kidney Int**, **71**:134–139. [PubMed: 17082756]

CLEMENTS, M.R.; DAVIES, M.; HAYES, M.E.; HICKEY, C.D.; LUMB, G.A.; MAWER, E.B.; ADAMS, P.H. 1992. The role of 1,25 dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. **Clinical endocrinology (Oxf)**, **37** (1): 17-27.

COLE C.R.; GRANT F.K.; TANGPRICHA V.; SWABY-ELLIS E.D.; SMITH J.L.; JACQUES A. et al. 2010. Status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. **Pediatrics**, **125**(4):633-9.

COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de Nutrientes**. 3. ed. Sao Paulo: Editora Manole Ltda, 2009. 1172 p.

DARWISH, H.M.; DELUCA, H.F.1996. Analysis of binding of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor to positive and negative vitamin D response elements. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, **334**: 223-234.

DEPARTMENT OF HEALTH. 1998. Nutrition and Bone Health: With Particular Reference to Calcium and Vitamin D. **London**: H. M. Stationery Office.

Di MUNNO, O.; MAZZANTINI, M.; DELLE SEDIE, A.; MOSCA, M; BOMBARDIERI, S. 2004. Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus.**,**13** (9): 724-30.

DOSSING, D.A.; STERN, P.H. 2005. Receptor activator of NF-kappaB ligand protein expression in UMR-106 cells is differentially regulated by parathyroid hormone and calcitriol. **J Cell Biochem.**, **95**(5):1029-41.

DOWSON-HUGHES, B.; HARRIS, S.S.; DALLAS, G.E. 1997. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. **American Journal of Clinical Nutrition**, **65**: 67-71.

DUSSO, A.; COZZOLINO, M.; LU, Y.; SATO, T.; SLATOPOLSKY, E. 2004. 1,25-Dihydroxyvitamin D downregulation of TGFalpha/EGFR expression and growth signaling: a mechanism for the antiproliferative actions of the sterol in parathyroid hyperplasia of renal failure. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, 89-90 (1-5): 507-11.

DUSSO, A.S.; BROWN, A.J.; SLATOPOLSKY, E. 2005. Vitamin D. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, **289**: F8-F28.

EL-HAJJ FULEIHAN, G.; NABULSI, M.; TAMIM, H.; MAALOUF, J.; SALAMOUN, M; KHALIFE, H.; CHOUCAIR, M.; ARABI, A.; VIETH, R. 2006. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab.**, **91** (2): 405-12.

EL-HAJJ FULEIHAN, G.; NABULSI, M.; CHOUCAIR, M.; SALAMOUN, M.; HAJJ SHAHINE, C.; KIZIRIAN, A.; TANNOUS, R. 2001. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. **Pediatrics** **107**, E53

ERBEN, R.G.; SOEGIARTO, D.W.; WEBER, K.; ZEITZ, U.; LIEBERHERR, M.; GNIADDECKI, R.; MOLLER, G.; ADAMSKI, J.; BALLING, J. 2002. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin D. **Molecular Endocrinology**, **16**: 1524-1537.

ERIKSEN, E.F.; STEINICHE, T.; MOSEKILDE, L.; MELSEN, F. 1989. Histomorphometric analysis of bone in metabolic bone disease. **Endocrinology Metabolism Clinics North America**, **18**: 919-954.

FEDERAÇÃO NACIONAL DE ASSOCIAÇÃO DE PACIENTES E DE COMBATE A OSTEOPOROSE. Disponível em: <http://www.fenapco.com.br/index2.php?pag=osteoporose>, acessado em 28-06-2012.

FEHILY, A.M.; CALES, R.J.; EVANS, W.D.; ELWOOD, P.C. 1992. Factors affecting bone density in young adults. **Am J Clin Nutr**; **56**:579-86.

FERNANDEZ, J.R.; REDDEN, D.T.; PIETROBELLI, A.; ALLISON, D.B. 2004. Waist circumference percentiles in nationally representative sample of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **J. Pediatr** **145**; 439-444.

FILHO, J.F. **A prática da avaliação física - Testes, Medidas e Avaliação Física em Escolares, Atletas e Academia de Ginastica**. 2 ed., Rio de Janeiro: Shape, 2002. 266 p.

FISBERG, R.M.; MARCHIONI, D.M.; ALMADA, A.N. 2009. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** **53** (5), p. 617-624.

FLODMARK, C.E.; SVEGER, T.; NILSSON-EHLE, P. 1994. Waist measurement correlates to a potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12 ± 14 y old children. **Acta Paediatr.** **83**: 941 - 945

FLORINDO, A.A.; ROMERO, A.; PERES, S.V.; SILVA, M.V. ; SLATER, B. 2006. Desenvolvimento, validação e reprodutividade de um questionário para avaliação da atividade física em adolescentes. **Rev Saúde Pública.**, **40**(5): 802-9.

FRIEDMAN, P.A.; GESEK, F.A. 1993. Vitamin D<sub>3</sub> accelerates PTH-dependents calcium transport in distal convoluted tubule cells. **American Journal of Physiology**, **265**: F300-F308.

FRISANCHO, A.R. 1993. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor, MI: **The University of Michigan Press**.

GEDIK, O.; AKALIN, S. 1986. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagons secretions in man. **Diabetologia**, **29**, 142-145.

GLOTH, F.M. 3rd; GUNDBERG, C.M.; HOLLIS, B.W.; HADDAD, J.G. Jr, 1995. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. **JAMA**, **274** (21): 1683-6.

GORDON, C.M.; DEPETER, K.C.; FELDMAN, H.A.; GRACE, E.; EMANS, S.J. 2004. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. **Arch Pediatr Adolesc Med**, **158**(6):531-7.

GRANT, W.B.; HOLICK, M.F. 2005. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: A Review. **Altern Med Rev.**, **10** (2): 94-111.

GREENFIELD, J.A.; PARK, P.S.; FARAHANI, E.; MALIK, S.; VIETH, R.; MCFARLANE, N.A.; SHEPHERD, T.G.; KNIGHT, J.A. 2012. Solar ultraviolet-B radiation and vitamin D: a cross-sectional population-based study using data from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. **BMC Public Health**. **12**: 660.

GUYTON, K.Z.; KENSLER, T.W.; POSNER, G.H. 2003. Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents. **Nutr Rev.**, **61** (7): 227-38.

HAGSTROM, E.; HELLMAN, P.; LARSSON, T.E.; INGELSSON, E.; SENGLUND, L. et al. 2009. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. **Circulation**, **19**: 2765-2771.

HAREL, Z.; WOLTER, K.; GOLD, M.A.; CROMER, B.; BRUNER, A.; STAGER, M.; BACHRACH, L.; HERTWECK, P.; NELSON, A.; NELSON, D.; COUPEY, S.; JOHNSON, C.C.; BURKMAN, R.; BONE, H. 2010. Inadequate vitamin D status in adolescents with substantial bone mineral density loss during the use of depot medroxyprogesterone acetate injectable contraceptive: a pilot study. **J Pediatr Adolesc Gynecol.**, **23** (4): 209-14.

HAUSSLER, M.R.; MCCAIN, T.A. 1977. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (second of two parts). **The New England Journal of Medicine**, **297**: 1041-50.

HAUSSLER, M.R.; HAUSSLER, C.A.; JURUTKA, P.W.; THOMPSON, P.D.; HSIEH, J.C.; REMUS, L.S.; SELZNICK, S.H.; WHITFIELD, G.K. 1997. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. **Journal of Endocrinology**, **154**: S57–S73.

HEANEY, R.P.; ABRAMS, S.; DAWSON-HUGHES B.; LOOKER, A.; MARCUS, R.; MATKOVIC, V.; WEAVER, C. 2000. Peak bone mass. **Osteoporos Int.**, **11** (12): 985-1009.

HEANEY, R.P.; DAVIES, K.M.; CHEN, T.C.; HOLICK, M.F.; BARGER-LUX, M.J. 2003. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. **Am J Clin Nutr.**, **77** (1): 204-10.

HENRY, H.L. 2001. The 25(OH)D(3)/1alpha,25(OH)(2)D(3)-24R-hydroxylase: a catabolic or biosynthetic enzyme? **Steroids**, **66** (3-5): 391-8.

HEWISON, M.; ZEHNDER, D.; CHAKRAVERLY, R.; ADAMS, J.S. 2004 Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 $\alpha$ —hydroxylase. **Molecular and Cellular Endocrinology**, **215**: 31-38.

HILL, T.R.; COTTER, A.A.; MITCHELL, S.; BOREHAM, C.A.; DUBITZKY, W.; MURRAY, L.; STRAIN, J.J. FLYNN, A.; ROBSON, P.J.; WALLACE, J.M.; KIELY, M.; CASHMAN, K.D. 2008. Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort. **Br J Nutr.**, **99** (5): 1061-7.

HIRSCHLER, V.; MACCALLINI, G.; ARANDA, C.; FERNANDO, S.; MOLINARI, C. et al. 2012. Association of vitamin D with glucose levels in indigenous and mixed population Argentinean boys. **Clin Biochem.** pii: S0009-9120(12)00622-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.005. [Epub ].

HOCHBERG, Z. 2003. Vitamin D and Rickets. **Endocrine Development Basel, Karger, 6:** pp I-IX

HOLICK, M.F.1994. McCollum award lecture 1994: vitamin D: new horizons for the 21<sup>st</sup> century. **The American Journal of Clinical Nutrition**, **60:** 619-630.

HOLICK, M.F. 1995. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. **Bone**, **17** (2 Suppl):107S-111S.

HOLICK MF. 1999. Perspective on the consequences of short- and long-duration space flight on human physiology. **Life Support Biosph Sci.**, **6** (1):19-27.

HOLICK MF. 2003. Vitamin D: A millenium perspective. **J Cell Biochem.**, **88** (2):296-307.

HOLICK, M.F. 2004a. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. **American Journal of Clinical Nutrition**, **79:** 362–371.

HOLICK, M.F. 2004b. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr**; **80:** 1678S.

HOLICK, M.F. 2007. Vitamin D deficiency. **New England Journal of Medicine**, **357** (3): 266 – 281.

HOLICK, M.F. 2009. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. **Ann Epidemiol**, **19** (2): 73-78.

HOLICK, M.F.; FROMMER, J.F.; MCNELL, S.C.; RICHTAND, N.M.; HENLEY, J.W.; Potts J.T. Jr. 1977. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, **76**: 107-114.

HUH, S.Y.; GORDON, C.M. 2008. Vitamin D deficiency in children and adolescents: Epidemiology, impact and treatment. **Rev Endocr Metab Disord.**, **9**: 161–170.

VAN HORN, L.V.V.; BAUSERMANN, R. et al. 2011. Ethnic differences in food sources of vitamin D in adolescent American girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. **Nutrition Research**, **31**: 579–585.

ISHII, H.; SUZULI, H.; BABA, T.; NAKAMURA, K.; WATANABE, T. 2001. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**, **24**, 1503.

ITOH, S.; YOSHIMURA, T.; IEMURA, O.; YAMADA, E.; TSUJIKAWA, K.; KOHAMA, Y.; MIMURA, T. 1995. Molecular cloning of 25-hydroxvitamin D-3 24-hydroxylase (CYP-24) from mouse kidney: its inducibility by vitamin D-3. **Biochimica et Biophysica Acta**, **1264** (1): 26-28.

JAHNSEN, J.; FALCH, J.A.; MOWINCKEL, P.; AADLAND, E. 2002. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. **Scand J Gastroenterol.**, **37**(2):192-9.

JOUANNY, P.; GUILLEMIN, F.; KUNTZ, C.; JEANDEL, C.; POUREL, J. 1995. Environmental and genetic factors affecting bone mass. Similarity of bone density among members of healthy families. **Arthritis Rheum**; **38**:61-7.

LAGUNOVA, Z; POROJNICU, A. C.; LINDBERG, F.; HEXEBERG, S.; MOAN, J. 2009. The Dependency of Vitamin D Status on Body Mass Index, Gender, Age and Season. **Anticancer Research**, **29**: 3713-3720.

LANGDAHL, B.L.; MORTENSEN, L.; VESTERBY, A.; ERIKSEN, E.F.; CHARLES, P. 1996. Bone histomorphometry in hypoparathyroid patients treated with vitamin D. **Bone**, **18**: 103-108.

LEANDRO, A.C.; ROCHA, M.A.; CARDOSO, C.S.; BONECINI-ALMEIDA, M.G. 2009. Genetic polymorphisms in vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon-gamma genes and its association with susceptibility to tuberculosis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, **42** (4): 312-22.

LEHMANN, B.; MEURER M. 2010. Vitamin D metabolism. **Dermatologic Therapy**, **23**: 2-12.

LEMIRE, J.M.; ARCHER, D.C. 1991. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. **Journal of Clinical Investigation**, **87** (3): 1103-7.

LEVINE, M.A. 2005. Primary hyperparathyroidism 7000 years of progress. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, **72** (12): 1084-5.

LI, Y.C.; AMLING, M.; PIRRO, A.E.; PROEMEL, M.; MEUSE, J.; BARON, R.; DELLING, G.; DEMAY, M.B. 1998. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. **Endocrinology**, **139**: 4391-4396.

LI, Y.C.; KONG, J.; WEI, M.; CHEN, Z.F.; LIU, S.Q.; CAO, L.P. 2002. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. **J Clin Invest.**, **110** (2): 229-38.

LIDOR, C.; SAGIV, P.; AMDUR, B. et al. 1993. Decrease in bone level of 1,25dihydroxyvitamin D in women with subcapital fracture of the femur. **Calcified Tissue International**, **52**: 146-148.

LIEL, Y.; ULMER, E.; SHARY, J.; HOLLIS, B.W.; BELL, N.H. 1988. Low circulating vitamin D in obesity. **Calcif Tiss Int**, **43**:199–201.

LIPS, P. 2006. Vitamin D physiology. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, **92**: 4-8.

LIU, S.M.; KOSZEWSKI, N.; LUPEZ, M.; MALLUCHE, H.H.; OLIVEIRA, A.; RUSSEL, J. 1996. Characterization of a response element in the 5'-flanking region of the avian (chicken) PTH gene that mediates negative regulation of gene transcription by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and binds the vitamin D<sub>3</sub> receptor. **Molecular Endocrinology**, **10**: 206-215.

LOOKER A.C.; DAWSON-HUGHES B.; CALVO M.S.; GUNTER E.W.; SAHYOUN N.R. 2002. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. **Bone**, **30**(5):771-7.

LU, Z.; CHEN, T.C.; ZHANG, A. et al. 2007. An evaluation of the vitamin D<sub>3</sub> content in fish: is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? **J Steroid Biochem Mol Biol**, **103**: 642-644.

KATZMARZYK, P.T.; SRINIVASAN, S.R.; CHEN, W.; MALINA, R.M.; BOUCHARD, C. 2004. Body Mass Index, Waist Circumference, and Clustering of Cardiovascular Disease Risk Factors in a Biracial Sample of Children and Adolescents. **Pediatric**, **114**: e198.

KAZAPI, I.M.; PIETRO, P.F.D.; AVANCINI, S.R.P.; FREITAS, S.F.T.; TRAMONTE, V.L.C.G. 2001. Consumo de energia e macronutrientes por adolescentes de escolas públicas e privadas. **Rev. Nutr.**, **14**: 27-33.

KHANAL, R.; NEMERE, I. 2007. Membrane receptors for vitamin D metabolites. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, **17** (1): 31-47.

KIMBALL, S.; FULEIHAN, Gei-H.; VIETH, R. 2008. Vitamin D: a growing perspective. **Crit Rev Clin Lab Sci.**, **45** (4): 339-414.

KINYAMU, H.K.; GALLAGHER, J.C.; BALHORN, K.E.; PETRANICK, K.M.; RAFFERTY, K.A. 1997. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. **American Journal of Clinical Nutrition**, **65**: 790-7.

KOLETZKO, B.; GIRARDET, J.P.; KLISH, W.; TABACCO, O. 2002. Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future directions. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, **35**: S205–S212

KRISHNAN, A.V.; PEEHL, D.M.; FELDMAN, D. 2003. Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: Regulation of target gene expression. **J Cell Biochem.**, **88** (2): 363-71.

KRISTINSSON, J.O.; VALDIMARSSON, G.; SIGURDSSON, G.; FRANZSON, L.; OLAFSSON, I.; STEINGRIMSDOTTIR, L. 1998. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in 16–20 years-old girls: lack of association. **Journal of Internal Medicine** **243**, 381–388

KUMAR, J.; MUNTNER, P.; KASKEL, F.J.; HAILPERN, S.M.; MELAMED, M.L. 2009. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. **Pediatrics**, **124**(3):e362–70.

KUN, Z.; GREENFIELD, H.; XUEQIN, D. & FRASER, D.R. 2001. Improvement of bone health in childhood and adolescence. **Nutrition Research Reviews** **14**, 114–151.

MACEDO, L.C.; SOARDI, F.C.; ANANIAS, N. et al. 2008 Mutations in the Vitamin D Receptor Gene in Four Patients with Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia & Metablogia**, **52** (8): 1245-51.

MAEDA S.S.; KUNII I.S.; HAYASHI L.; LAZARETTI-CASTRO M. 2007. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. **Braz J Med Biol Res.**, **40**:1653-9

MAEDA, S.S.; KUNII, I.S.; HAYASHI, L.F.; LAZARETTI-CASTRO, M. 2010. In creases in summer serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations in elderly subjects in São Paulo, Brazil vary with age, gender and ethnicity. **BMC Endocrine Disorders**, **10**: 12.

MANOLAGAS, S.C.; HUSTMYER, F.G.; YU, X.P. 1989. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and the immune system. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, **191** (3): 238-45.

MATTILA, P.; LEHIKONEN, K.; KIISKINEN, T.; PIIRONEN, V. 1999. Cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol content of chicken egg yolk as affected by the cholecalciferol content of feed. **J Agric Food Chem.**, **47** (10): 4089-92.

MARCINKOWSKA, E. 2001. A run for a membrane vitamin D receptor. **Biological Signals and Receptors**, **10**: 341-349.

MCGILL, A.; STEWART, J. M.; LITHANDER, F. E.; STRIK, C. M.; POPPITT, S. D. 2008. Relationships of low serum vitamin D<sub>3</sub> with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. **Nutr J.**, **7**: 4.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/noticia/2011-10-20/ministerio-da-saude-lanca-sabado-campanha-de-prevencao-osteoporose>, acessado em 28-06-2012.

MISRA, M.; PACAUD, D.; PETRYK, A.; COLLETT-SOLBERG, P.F.; KAPPY, M. 2008. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine

Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. **Pediatrics**, **122**: 398-417.

MORO, J.R.; IWATA, M.; VON ANDRIANO, U.H. 2008. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. **Nature Reviews Immunology**, **8** (9): 685-98.

MORRIS, H.A.; NEED, A.G.; HOROWITZ, M.; O'LOUGHLIN, P.D.; NORDIN, B.E. 1991. Calcium absorption in normal and osteoporotic postmenopausal women. **Calcified Tissue International**, **49**: 240-243.

MATHIEU, C.; GYSEMANS, C.; GIULIETTI, A.; BOUILLON, R. 2005. Vitamin D and diabetes. **Diabetologia**, **48** (7): 1247-57.

MATILLA, P. LEHIKONEN, K.; KIISKINEN, T.; PIIRONEN, V. 1999. Cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol content of chicken egg yolk as affected by the cholecalciferol content of feed. **J Agric Food Chem.**, **47** (10): 4089-92.

NAGPAL, S.; RATHNACHALAM, R. 2005. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. **Endocr Rev.**, **26**(5):662-87.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH.1998. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report.. **Obes Res**; **6**(suppl 2):51S-209S.

NISHII, Y.; OKANO, T. 2001. History of the development of new vitamin D analogs: Studies on 22-xacalcitriol (OCT) and Zbeta (3-hydroxypropoxy) calcitriol (ED-71). **Steroids**, **66**: 137-46.

NORMAN, A.W. 2001. On becoming a molecular endocrinologist. **Steroids**, **66**: 129-36.

NORMAN, A.W. 2008. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **Am J Clin Nutr.**; **88**(2):491S-499S.

OFFERMANN, G.; BIEHLE, G. 1978. Vitamin D deficiency and osteomalacia in old people (author s transl). **Deutsche medizinische Wochenschrift**, **103** (10): 412-9.

OUTILA T.A.; KARKKAINEN M.U.; LAMBERG-ALLARDT C.J. 2001. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. **American Journal of Clinical Nutrition** **74**, 206–210.

OLIVERI, M.B.; WITTICH, A.; MAUTALEN, C.; CHAPERON, A.; KIZLANSKY, A. 2000. Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. **Calcified Tissue International** **67**, 220–224.

OZKAN, B.; HATUN, S.; BEREKET, A. 2012. Vitamin D intoxication. **Turk J Pediatr.**, **54** (2): 93-8.

PARIKH, S.J.; EDELMAN, M.; UWAIFO, G.I.; FREEDMAN, R.J.; SEMEGA-JANNEH, M.; REYNOLDS, J.; YANOVSKI, J.A. 2005. The Relationship between Obesity and Serum 1,25-Dihydroxy Vitamin D Concentrations in Healthy Adults. **J Clin Endocrinol** ; **89** (3): 1196-1199.

PEKKINEN, M.; VILJAKAINENS, H.; SAARNIO; LAMBERG-ALLARDT, C.; MAKITIE, O. 2012. Vitamin D Is a Major Determinant of Bone Mineral Density at School Age. **PLoS ONE**, **7**(7): e40090.

PETERS, B.S.E.; SANTOS, L.C.S.; FISBERG, M.; WOOD, R.J.; MARTINI, L.A. 2009a. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Brazilian Adolescents. **Ann Nutr Metab**, **54**: 15-21.

PETERS B.S.E.; ROQUE J.P.; FISBERG M.; MARTINI L.A. 2009b. Metabólitos séricos da vitamina D não se correlacionam com pressão arterial em adolescentes. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, **53**(4): 416-424.

PEDROSA, M.A.; CASTRO, M.L. 2005. Papel da vitamina D na função neuromuscular. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, **49** (4): 495-502.

PILZ, S.; TOMASCHITZ, A.; RITZ, E.; PIEBER, T.R. 2009. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. **Nature Reviews Cardiology**, **6**: 621-630.

POLLOCK, M.L.; WILMORE, J.H. **Exercícios na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação**. 2nd ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1993.

PREMAOR, M.O.; FURLANETTO, T.W. 2006. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, **50** (1): 25-37.

PROVEDINI, D.M.; TSOUKAS, C.D.; DEFTOS, L.J.; MANOLAGAS, S.C. 1983 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes. **Science**, **221**: 1181-2.

RAMASAMY, I. 2006. Recent advances in physiological calcium homeostasis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, **44** (3), p.237-27.

REAVEN, G.M.; LITHELL, H.; LANDSBERG, L. 1996. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. **N Engl J Med**, **334**:374–381. [PubMed: 8538710]

REIS, J.P.; VON MUHLEN, D.; MILLER, E.R.; MICHOS, E.D.; APPEL, L.J. 2009. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. **Pediatrics**, **124**(3): e371-e379.

RICKARD, D.J.; KAZHDAN, I.; LEBOY, P.S. 1991. Importance of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and the nonadherent cells os narrow for osteoblast differentiation from rat marrow stromal cells. **Bone**, **16**: 671-678.

RIGBY, W.F.C.; YIRINEC, B.; OLDERSHAW, R.L.; FANGER, M.W. 1987. Comparison of the effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on T lymphocyte subpopulations. **European Journal of Immunology**, **17** (4): 563 – 566

ROOT A.W. 2002. Bone strength and the adolescent. **Adolescent Medicine** **13**, 53–72.

ROSTAND, S.G.; WARNOCK, D.G. 2008. Introduction to Vitamin D Symposium. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, **3** (5): 1534.

RUBIN, L.A.; HAWKER, G.A.; PELTEKOVA, V.D.; FIELDING, L.J.; RIDOUT, R.; COLE, D.E. 1999. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. **Journal of Bone and Mineral Research** **14**, 633–643.

RUSSO, L.A.T.; GREGÓRIO, L.H.; LACATIVA, P.G.S.; MARINHEIRO, L.P.F. 2009. Concentração plasmática de 25 hidroxivitamina D em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea. **Arquivo Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, **53** (9): 1079-1087.

SAINTONGE S.; BANG H.; GERBER L.M. 2009. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. **Pediatrics**, **123**(3):797-803.

SAGIV, P.; LIDOR, C.; HALLEL, T.; EDELSTEIN, S. 1992. Decrease in bone level of 1,25dihydroxyvitamin D in women over 45 years old. **Calcified Tissue International**, **51** (1): 24-26.

SAGGESE, G.; BARONCELLI, G.I.; BERTELLONI, S. 2001. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism** **14**, 833–859.

SALAMOUN, M.M.; KIZIRIAN, A.S.; TANNOUS, R.I.; NABULSI, M.M.; CHOUCAIR, M.K.; DEEB, M.E.; EI-HAJJ FULEIHAN, G.A. 2005. Low calcium and vitamin D intake in healthy children and adolescents and their correlates. **Eur J Clin Nutr.**, **59** (2): 177-84.

SALEKZAMANI, S.; NEYESTANI, T. R.; ALAVI-MAJD, H.; HOUSHIARRAD, A.; KALAYI, A.; SHARIATZADEH, N.; GHARAVI, A. 2011. Is vitamin D status a

determining factor for metabolic syndrome? A case-control study. **Diabetes Metab Syndr Obes.**, 4: 205–212.

SAUBERLICH, H.E. **Laboratory tests for the assessment of nutritional status.** 2 ed. Boca Raton: CRC Press LLC, 1999, 248p.

SECRETÁRIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. Disponível em: [http://www.saude.df.gov.br/005/00502001.asp?ttCD\\_CHAVE=9018](http://www.saude.df.gov.br/005/00502001.asp?ttCD_CHAVE=9018), acessado em 28-06-2012.

SHINKI, T.; UENO, Y.; DELUCA, H.F.; SUDA, T. 1999. Calcitonina is a major regulator for the expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase gene in normocalcemic rats. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, 96: 8253-8258.

SHOELSON, S.E.; LOE, J.; GOLDFINE, A.B. 2006. Inflammation and insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, 116: 1793-1801.

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1), acessado em 28-06-2012.

SISTEMA UNICO DE SAÚDE – SUS. Disponível em: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br), acessado em 20-06-2012

SLAUGHTER, M.H.; LOHMAN, T.G.; BOILEAU, R. et al. 1988. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. **Human Biology**, 60, 709-723.

SLEMENDA, C.W.; REISTER, T.K.; HUI, S.L.; MILLER, J.Z.; CHRISTIAN, J.C.; JOHNSTON, C.C. 1994. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. **Journal of Pediatrics** 125, 201–207.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 2010. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensao - DBHVI. **Revista Brasileira de hipertensao**, **17**(1), 1-64.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA E PEDIATRIA. 2005. I Diretriz Brasileira de Prevencao da Aterosclerose na Infancia e adolescencia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. 1-94.

SUDA, T.; UDAGAWA, N.; NAKAMURA, I.; MIYAURA, C. 1995. Takahashi N. Modulation of osteoclast differentiation by local factors. **Bone**, **17**: 87S-91S.

STRONG, W.B; MALINA, R.M.; BLIMKIE, C.J.R.; DANIELS, S.R.; DISHMAN, R.K.; GUTIN, B. et al. 2005. Evidence based physical activity for school-age youth. **The Journal of Pediatrics**. **146**: 732-7.

SYM, C.; ABRAHAMOWICZ, M.; LEONARD, G.T.; PERRON, M.; PITIOT, A.; QIU, X. et al. 2008. Intra-abdominal adiposity and individual components of the metabolic syndrome in adolescence: sex differences and underlying mechanisms. **Arch Pediatr Adolesc Med**; **162**(5): 453-61.

TABELA DE PERCENTUAL DE GORDURA PARA CRIANCAS E ADOLESCENTES DE 7 A 17 ANOS. 1990. **British Journal of Nutrition**. **63** (2). Disponível em: [http://www.saudeemmovimento.com.br/saude/tabelas/tabela\\_de\\_referencia\\_composicao.htm](http://www.saudeemmovimento.com.br/saude/tabelas/tabela_de_referencia_composicao.htm). Acessado 18 de novembro de 2012

TANGPRICHA V.; PEARCE E.N.; CHEN T.C.; HOLICK M.F. 2002. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. **Am J MeD**, **112**(8):659-62.

THOMAS, M.K.; LLOYD-JONES, D.M.; THADHANI, R.I.; SHAW, A.C.; DERASKA, D.J., KITCH, B.T.; VAMVAKAS, E.C.; DICK, I.M.; PRINCE, R.L.; FINKELSTEIN, J.S. 1981. Hypovitaminosis D in medical inpatients. **New England Journal of Medicine**, **338** (12): 777-83.

THOMASSET, M. 1994. Vitamin D and the immune system. **Pathol Biol**, **42**(2): 163-72.

TOKUDA, N.; LEVY, R.B. 1996. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> stimulates phagocytosis but suppresses HLDA-DR and CD13 antigen expression in human mononuclear phagocytes. **Proc Soc Exp Biol Med.**, **211** (3): 244-50.

TOUSSAINT, N.D.; KERR, P.G. 2007. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implication and management. **Nephology**, **12**: 500-509.

TSIARAS, W.G.; WEINSTOCK, M.A. 2011. Factors influencing vitamin D status. **Acta Derm Venereol**, **91**: 115-124.

TYLAVSKY F.A.; RYDER K.A.; LYYTIKAINEN A.; CHENG S. 2005. Vitamin D, parathyroid hormone, and bone mass in adolescents. **J Nutr.**, **135**: 2735S–8S.

UITTERLINDEN, A.G.; FANG Y.; VAN MEURS, J.B.J.; POLS, H.A.P.; VAN LEEUWEN J.P.Y.M. 2004. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. **Gene**, **338**: 143-156.

VAN LEEUWEN J.P.; VAN DEN BEMD G.J.; VAN DRIEL M.; BUURMAN C.J.; POLS H.A. 2001. 24,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and bone metabolism. **Steroids**, **66** (3-5): 375-80.

VERBOVEN, C.; RABIJNS, A.; DE MAEYER, M.; VAN BAELEN, H.; BOUILLON, R.; DE RANTER, C. 2002. A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. **Nature Structural & Molecular Biology**, **9**: 131-6.

VIZMANOS, B.; MARTI´-HENNEBERG, C. 2000. Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex. **Eur J Clin Nutr**, **54**: 203–208.

VIETH, R.; LADAK, Y.; WALFISH, P.G. 2003. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** **88**, 185–191.

ZEHNDER, D.; QUINKLER, M.; EARDLEY, K.S.; BLAND, R.; LEPENIES, J.; HUGHES, S.V.; RAYMOND, N.T.; HOWIE, A.J.; COCKWELL, P.; STEWART, P.M.; HEWISON, M. 2008. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. **Kidney International**, **74** (10): 1343-53.

ZEMEL, M.B.; HANG, S.; GREER, B.; DIRIENZO, D.; ZEMEL, P.C. 2000. Regulation of adiposity by dietary calcium. **The FASEB Journal** **14**, 1132-1138.

ZEMEL, M.B. 2003. Role of dietary calcium and dairy products in modulating adiposity. **Lipids**, **38** (2): 139-46.

ZHU, K.; DU, X.; COWELL, C.T.; GREENFIELD, H.; BLADES, B.; DOBBINS, T.A.; ZHANG, Q.; FRASER, D.R. 2005. Effects of school milk intervention on cortical bone accretion and indicators relevant to bone metabolism in Chinese girls aged 10-12 y in Beijing. **Am J Clin Nutr.**, **81** (5): 1168-75.

ZITTERMAN, A. 2003. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? **Br J Nutr.**, **89** (5): 552-72.

WANG, M.C.; CRAWFORD, P.B.; HUDES, M.; VAN LOAN, M.; SIEMERING, K.; BACHRACH, L.K. 2003. Diet in midpuberty and sedentary activity in prepuberty predict peak bone mass. **American Journal of Clinical Nutrition** **77**, 495–503.

WEAVER, C.M. 2006. Back to basics: have milk with meals. **J Am Diet Assoc**, **106** (11): 1756-8.

WEBB, A.R.; KLINE, L.; HOLICK, M.F. 1988. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. **Jornal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, **67**: 373–378.

WEBB, A.R.; ENGELSEN, O. 2006. Calculated Ultraviolet Exposure Levels for a Healthy Vitamin D Status. **Photochem. Photobiol.**, **82**:1697–1703.

WEBB, A.R.; ENGELSEN, O. 2008. Ultraviolet exposure scenarios: risks of erythema from recommendations on cutaneous vitamin D synthesis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, **624**: 72–85.

WILKE, R.A.; SIMPSON, R.U.; MUKESH, B.N.; BHUPATHI, S.V.; DART, R.A.; GHEBRANIOUS, N.R.; McCARTY, C.A. 2009. Genetic variation in CPY27B1 is associated with congestive heart failure in patients with hypertension. **Pharmacogenomics**. **10**: 1789-1797.

WILLETT, A.M.; GINTY, F.; PRENTICE, A. 2004. Effect of calcium supplementation on vitamin D status in 16–18 year old girls. **Proceedings of the Nutrition Society** **63**, 39A.

WILLETT, A.M. 2005. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. **Proc Nutr Soc.**, **64** (2): 193-203.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. 1988. Obesity. Preventing and managing the global epidemic., Report of a WHO consultation on obesity World Health Organisation: **Geneva**: World Health Organization.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. 1995. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. **Genebra**: World Health Organization.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. 2003. Diet, nutrition and preventing of chronic diseases. **Geneva**: World Health Organization.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. 2005. Nutrition in adolescence: issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development. **Genebra**: World Health Organization. (WHO discussion papers on adolescence).

WORTSMAN, J.; MATSUOKA, L.Y.; CHEN, T.C.; LU, Z.; HOLICK, M.F. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **Am J Clin Nutr**, **72**:690–693. [PubMed: 10966885]



## 8 ANEXOS

## ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

  
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
 HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF  
 RUA CAFULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
 36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

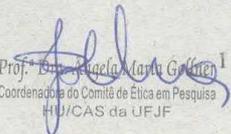
**Parecer nº. 019/2010**

**Protocolo CEP-UFJF:** 019/2010 **FR:** 318145 **CAAE:** 0021.0.180.420-10  
**Projeto de Pesquisa:** "Avaliação da expressão gênica dos receptores de vitamina D em células humanas do sistema imune em idosos institucionalizados utilizando drogas antiepilépticas"  
**Versão do Protocolo e Data:** 12/02/1010  
**Grupo:** III  
**Pesquisador Responsável:** Paula Loures Valle Lima  
**TCLE:** 12/02/1010  
**Pesquisadores Participantes:** Raul Marcel G. Garcia  
 Herval de Lacerda Bonfante  
 Marcelo de Oliveira Santos  
 Henrique Couto Teixeira  
 Guilherme Bicalho Civinelli de Almeida  
 Leonardo Mendes Bela

**Instituição:** Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora-Instituto de ciências Biológicas- Departamento de Farmacologia, Imunologia, Biologia celular, Genética

**Sumário/comentários do protocolo:**

- Justificativa:** Os pesquisadores destacam a relevância em se avaliar a quantificação dos VDR, já que eles são importantes para várias funções da vitamina D, essenciais para diversos processos metabólicos e manutenção da qualidade de vida.
- Objetivo:** Demonstrar a possibilidade da população idosa institucionalizada em uso de DAES apresentar deficiência ou insuficiência da vitamina D, e conseqüente riscos associados com esta condição, principalmente, osteomalacia e osteoporose.
- Metodologia:** Serão selecionados para o estudo 40 pacientes institucionalizados (Casa de Repouso Despertar, Fundação João de Freitas, Abrigo Santa Helena) de ambos os sexos, com idade superior a 60 anos, em uso de um dos anticonvulsivantes a seguir: Carbamazepina, Acido Valpróico, Fenobarbital e Fenitoína, por tempo superior a 6 meses. Cada grupo de pacientes será dividido conforme o medicamento ou associações de 2 ou 3 deles. Como grupo controle serão incluídos idosos institucionalizados maiores de 60 anos, que não estejam utilizando DAES, suplemento de cálcio e/ou vitamina D, e que não tenham insuficiência hepática ou renal.
- Revisão e referências:** atualizadas, sustentam os objetivos do estudo.
- Características da população a estudar:** pacientes idosos institucionalizados
- Crítérios de participação:** Serão selecionados para o estudo 40 pacientes institucionalizados (Casa de Repouso Despertar, Fundação João de Freitas, Abrigo Santa Helena) de ambos os sexos, com idade superior a 60 anos, em uso de um dos anticonvulsivantes a seguir: Carbamazepina, Acido Valpróico, Fenobarbital e Fenitoína, por tempo superior a 6 meses. Cada grupo de pacientes será dividido conforme o medicamento ou associações de 2 ou 3 deles. Serão excluídos do trabalho os indivíduos que apresentem insuficiência renal, insuficiência hepática e/ou esteja em reposição de suplementos de cálcio e/ou vitamina D.
- Orçamento** e responsável pelo financiamento da pesquisa são apresentados e o responsável pela pesquisa será o pesquisador principal.
- Cronograma:** contem agenda para realização de diversas etapas de pesquisa, observando que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê. Início desta etapa previsto para maio de 2010.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** - O TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão dos participantes do estudo, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e forma de contato com o pesquisador e demais membros da equipe.

  
 Prof.ª Daniela Maria Galvão  
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
 HU/CAS da UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF  
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

-Pesquisador apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

**Situação:** Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 26 de abril de 2010.

RECEBI

DATA: \_\_\_/\_\_\_/2010

ASS: \_\_\_\_\_

## **ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa intitulada “Avaliação da expressão gênica dos receptores de vitamina D em células humanas do sistema inume em idosos utilizando drogas antiepilépticas”. Neste estudo pretendemos quantificar os níveis de vitamina D para detectar possíveis deficiências desta vitamina na população jovem (15 a 18 anos) do sexo feminino. A carência dessa vitamina pode ocasionar fraqueza, dores generalizadas, osteoporose ou osteopenia com riscos aumentados de fraturas e quedas.

O motivo que nos leva a realizar este estudo deve-se ao fato de acreditarmos baseados em estudos existentes que a população idosa e a população jovem, principalmente do sexo feminino, com exposição solar insuficiente e dieta nem sempre adequada, possa ser freqüentemente acometida por insuficiência ou deficiência de vitamina D. Com base de estudos recentes, a função da vitamina D torna-se deficiência devido a baixos níveis de receptores de vitamina D.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: A Sr(a) será submetido a coleta de sangue periférico após jejum de 12 horas para determinação dos níveis séricos (dosagem no sangue) de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, 25-hidroxi-vitamina D, hormônio da paratireoide (PTH), glicose, creatinina e exame de urina para diagnosticar eliminação de cálcio. Além de serem submetidas as medidas antropométricas.

Os riscos envolvidos a esta pesquisa refere-se ao desconforto da dor resultante da punção venosa para a coleta de sangue e pequeno risco de infecção local, já que serão observados todos os cuidados da assepsia. A S r (a) responderá a um questionário relacionado a dor caso exista. Este questionário investigará estritamente dados relacionados exposição solar, atividade física, utilização de medicamentos, doença e dados nutricionais.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar.

Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no departamento de Biologia celular e molecular no ICB da UFJF e a outra será fornecida a você.

Não haverá riscos, se por ventura houver, será ressarcido pelo pesquisador responsável,

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Avaliação da expressão gênica dos receptores de vitamina D em células humanas do sistema inume em idosos utilizando drogas antiepilépticas”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012 .

---

Nome

Assinatura participante

Data

---

Nome Assinatura pesquisador

Data

---

Nome Assinatura testemunha

Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o

CEP HU - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE SANTA CATARINA

PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27

CEP 36036-110

E-mail: [cep.hu@ufjf.edu.br](mailto:cep.hu@ufjf.edu.br)

**ANEXO C: QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE E EXPOSIÇÃO AO SOL****QUESTIONÁRIO DE SAÚDE GERAL**

Nome: \_\_\_\_\_

1. Você apresenta alguma enfermidade?

Não\_\_\_\_ Sim\_\_\_\_

a. Qual (ais)?

b. Apresenta algum problema hepático e/ou renal (fígado e/ou rins)?

2. Toma algum tipo de medicamento (glicocorticoides e/ou anticonvulsivantes)?

a. Glicocorticoides: Corticosterona, Dexametasona, Betametasona, Prednisolona

b. Anticonvulsivantes:Gardenal, Carbamazapina, Clonazapam, Hidantal

c. Não\_\_\_\_ Sim\_\_\_\_

a. Qual (ais)?

b. Há quanto tempo faz uso desse medicamento?

3. Você já fraturou algum tecido osseo?

Não\_\_\_\_ Sim\_\_\_\_

a. Qual (ais)?

b. Quantas vezes?

4. Você está grávida?

Não\_\_\_\_ Sim\_\_\_\_

5. Você está amamentando?

Não\_\_\_\_ Sim\_\_\_\_

a. Há quanto tempo e com qual periodicidade?

6. Você está tomando algum poli vitamínico?

Não\_\_\_ Sim\_\_\_

a. Qual?

b. Há quanto tempo?

7. Qual foi seu ultimo exame clínico? Apresentou algum problema de saúde?

a. Qual?

8. Você se expõe ao sol?

Não\_\_\_ Sim\_\_\_

a. Quantas vezes por semana?

b. Quanto tempo (horas/minutos) você se expõe ao sol?

c. Qual a hora do dia em que você se expõe ao sol?

d. Passa filtro solar?

e. Com qual tipo de roupa você se expõe ao sol (short ou calça, camiseta de manga curta ou comprida)?

## ANEXO D: QUESTIONÁRIO DA ATIVIDADE FÍSICA ESTIPULADA POR FLORINDO et al. EM 2006

*Versão final do questionário de atividade física habitual.*

- |  |        |        |
|--|--------|--------|
| 1. Você praticou esporte ou exercício físico em clubes, academias, escolas de esportes, parques, ruas ou em casa nos últimos 12 meses? | 1. Sim | 2. Não |
| 2. Qual esporte ou exercício físico você praticou mais frequentemente?   |        |        |
| 3. Quantas horas por dia você praticou?  |        |        |
| 4. Quantas vezes por semana você praticou?   |        |        |
| 5. Quantos meses por ano você praticou?  |        |        |
| 6. Você praticou um segundo esporte ou exercício físico?   | 1. Sim | 2. Não |
| 7. Qual esporte ou exercício físico você praticou?   |        |        |
| 8. Quantas horas por dia você praticou?  |        |        |
| 9. Quantas vezes por semana você praticou?   |        |        |
| 10. Quantos meses por ano você praticou?   |        |        |
| 11. Você praticou um terceiro esporte ou exercício físico?   | 1. Sim | 2. Não |
| 12. Qual esporte ou exercício físico você praticou?  |        |        |
| 13. Quantas horas por dia você praticou?   |        |        |
| 14. Quantas vezes por semana você praticou?  |        |        |
| 15. Quantos meses por ano você praticou?   |        |        |
| 16. Você costuma ir de bicicleta ou a pé para a escola?  | 1. Sim | 2. Não |
| 17. Quantas horas por dia você gasta nessas atividades?  |        |        |

## ANEXO E: REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS

### *Registro alimentar*

O registro alimentar é importante para avaliar se a alimentação habitual está adequada às suas necessidades nutricionais diárias. Sendo assim, é necessário que se preencha de forma adequada todos os tipos de alimentos e suas porções para evitar erros durante a interpretação e cálculos.

#### **Orientações de preenchimento:**

Você deve anotar todos os alimentos e bebidas ingeridos durante tres dias, sendo que um dia deve ser sábado ou domingo.

- Na coluna Refeição/horário, você anotará qual refeição que foi realizada (café da manhã, almoço, jantar, lanches entre as refeições) e o horário que foi realizado cada refeição.
  
- Na coluna Tipo de Alimento e Preparação, deve ser anotado:
  - ✓ Qual foi o alimento ingerido (por exemplo: arroz, feijão, frango, pão, queijo, etc);
  - ✓ Qual foi o tipo de preparação (exemplo: pão de batata ou sal, frango assado, arroz branco, feijão preto);
  - ✓ Se for ingerido carne anotar qual tipo de carne e qual a parte consumida (exemplo: peito de frango, fígado de boi);
  - ✓ Se tiver molho, deve-se anotar qual tipo de molho (molho de tomate, molho branco);
  - ✓ Se ingerir alimentos industrializados, deve informar o tipo e marca do produto (exemplo: iogurte Danone).
  
- Na coluna Quantidade, anotar quanto foi ingerido:
  - ✓ Feijão, arroz, sopa, caldos, legumes, carne, macarrão, saladas, doce: marcar em conchas, colheres ou copos, sempre especificando se é pequena, média e

grande (colheres de sopa, de sobremesa, de chá, ou de café, escumadeiras ou colheres grandes);

- ✓ No caso de alface, couve, almeirão, repolho etc: marcar quantas folhas ou colheres das de sopa ou sobremesa;
- ✓ Frutas, pães, biscoitos, salsichas, linguiças, etc: marcar pedaços, fatias, gomos, unidades/fatias;
- ✓ Tomate, cenoura, beterraba, chuchu, batata, mandioca, etc: marcar quantas unidades/fatias ou colheres de sopa ou sobremesa;
- ✓ Queijos: marcar o tipo de queijo e quantas fatias ingeridas;
- ✓ Temperos: marcar quantas pitadas de sal, colheres de azeite, óleo (tipo de óleo utilizado), ketchup, mostarda, maionese, manteiga, etc.

Não deixar de anotar os alimentos ingeridos fora das refeições como: balas, chocolate, chiclete, docinhos, refrigerantes, etc, sempre especificando a quantidade e horário consumido.

**Registro Alimentar – Diário de três dias**

NOME: \_\_\_\_\_

REFEIÇÃO/ HORÁRIO	LOCAL	ALIMENTOS/MARCA	QUANTIDADE (MEDIDAS)
café da manhã			
Lanche			
Almoço			
Lanche			
Jantar			

Anotar todas as coisas que comerem durante o dia, independente do horário.

DATA: \_\_\_\_\_

DIA DA SEMANA: \_\_\_\_\_



## ANEXO G: TABELAS DE CLASSIFICAÇÃO DA PORCENTAGEM DE GORDURA CORPORAL

### Classificação de acordo com o percentual de gordura em crianças e adolescentes de 7 a 17 anos

Classificação	Feminino
Excessivamente Baixa	Até 12%
Baixa	12,01 a 15%
Adequada	15,01 a 25%
Moderadamente alta	25,01% a 30%
Alta	30,01 a 36%
Excessivamente Alta	Maior que 36,01%

**British Journal of Nutrition**, 63 (2), 1990

### Classificação de acordo com o percentual de gordura em indivíduos do sexo feminino maiores de 18 anos

Nível/Idade	18-25	26-35	36-45	46-55	56-65
Excelente	13 a 16%	14 a 16%	16 a 19%	17 a 21%	18 a 22%
Bom	17 a 19%	18 a 20%	20 a 23%	23 a 25%	24 a 26%
Acima da Média	20 a 22%	21 a 23%	24 a 26%	26 a 28%	27 a 29%
Média	23 a 25%	24 a 25%	27 a 29%	29 a 31%	30 a 32%
Abaixo da Média	26 a 28%	27 a 29%	30 a 32%	32 a 34%	33 a 35%
Ruim	29 a 31%	31 a 33%	33 a 36%	35 a 38%	36 a 38%
Muito Ruim	33 a 43%	36 a 49%	38 a 48%	39 a 50%	39 a 49%

POLLOCK, M.L.; WILMORE, J.H. **Exercícios na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação**. 2nd ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1993.

## ANEXO H: TABELA DE ANÁLISE DA CIRCUNFERÊNCIA DE CINTURA

### Percentis de regressão para circunferência da cintura em crianças e adolescentes

	Percentil para meninos					Percentil para meninas				
	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>
Intercept	39.7	41.3	43.0	43.6	44.0	40.7	41.7	43.2	44.7	46.1
Slope	1.7	1.9	2.0	2.6	3.4	1.6	1.7	2.0	2.4	3.1
Age (y)										
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	81.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	105.2	68.9	72.2	78.5	87.9	101.0

Baseado em: FERNANDEZ, J.R.; REDDEN, D.T.; PIETROBELLI, A.; ALLISON, D.B. 2004. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **J Pediatr**, 145:439-44424.

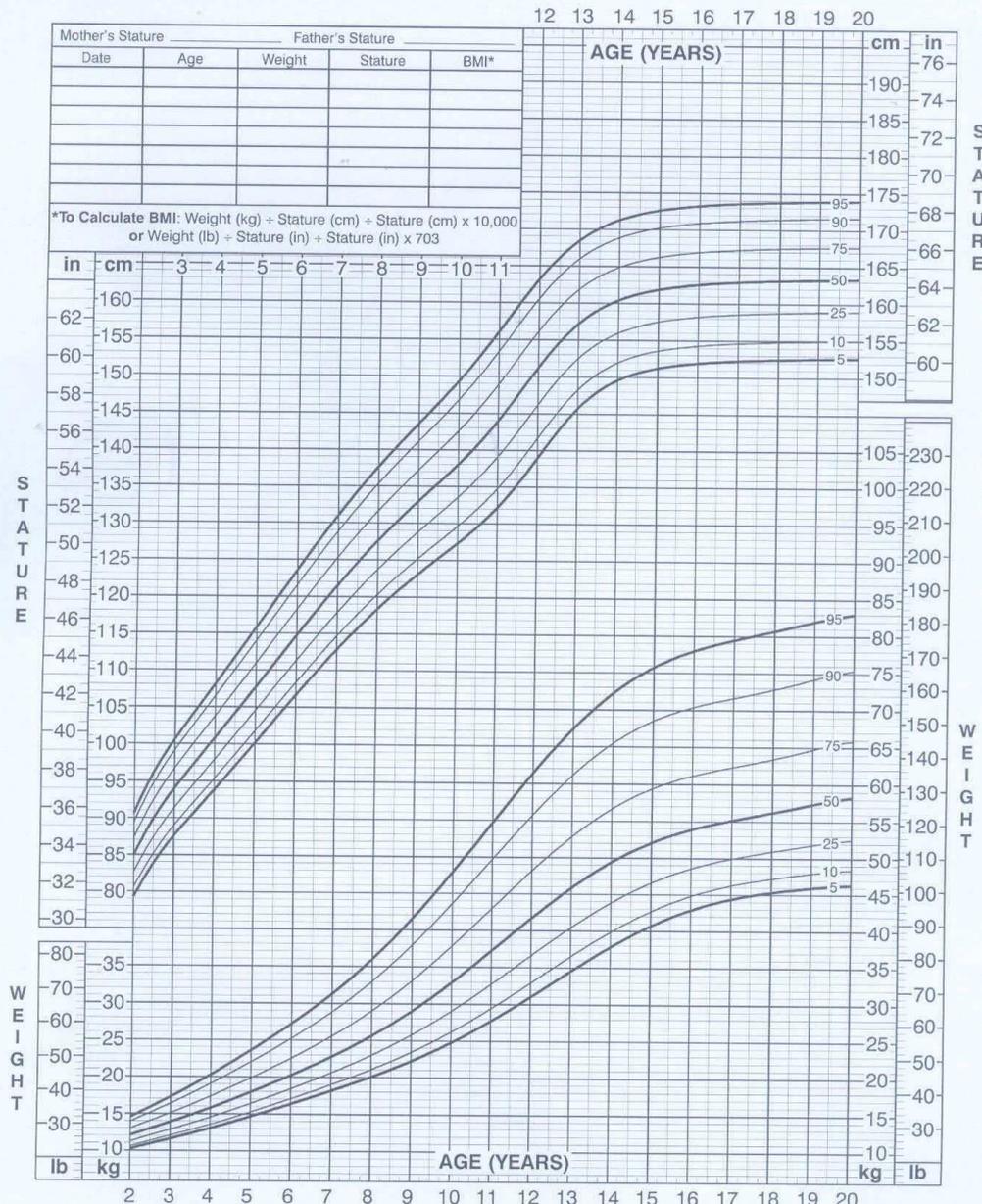
# ANEXO I: TABELA DE ANÁLISE DA PRESSÃO ARTERIAL DE ACORDO COM A I DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2005

2 to 20 years: Girls

Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

NAME \_\_\_\_\_

RECORD # \_\_\_\_\_



Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).  
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with  
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



Tabela VIII - Percentis de pressão arterial para o sexo feminino, segundo idade e estatura

Idade, anos	Percentil PA	PAS, mm Hg						PAD, mm Hg						
		Percentil de estatura						Percentil de estatura						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90
1	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67
2	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72
3	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76
4	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79
5	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81
6	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83
7	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84
8	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85
9	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86
10	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88
12	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89
13	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90
14	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91
15	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92
16	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93
17	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85

Obs.: adaptado de "The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents"