



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Vitamina D na doença oncológica pediátrica**

**Vitamin D in childhood cancer**

**Tânia Raquel Pereira Gonçalves**

**Orientado por: Mestre Maria Laura Andrade Pereira Ribeiro**

**Revisão Temática**

**1.º Ciclo em Ciências da Nutrição**

**Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto**

**Porto, 2019**



## Resumo

As crianças e os adolescentes com cancro apresentam um elevado risco de hipovitaminose D, como consequência da doença oncológica e da iatrogenia do tratamento. A deficiência de vitamina D acomete, também, os sobreviventes de cancro pediátrico que possuem, adicionalmente, um elevado risco de complicações ósseas, endócrinas e metabólicas. A importância da vitamina D no crescimento e no desenvolvimento e as evidências crescentes do seu efeito protetor na patogénese de várias condições crónicas realça, assim, a necessidade da manutenção de um estado adequado de vitamina D no diagnóstico, durante e após o tratamento. No entanto, apesar de existirem recomendações para a suplementação de vitamina D, a sua implementação permanece limitada. Portanto, a presente revisão visa elucidar sobre o estado de vitamina D nos doentes e sobreviventes de cancro pediátrico, compreender as causas da hipovitaminose D nas diferentes fases da doença oncológica, bem como explorar a abordagem da suplementação de vitamina D e os seus potenciais benefícios nesta população.

A hipovitaminose D é, efetivamente, uma condição prevalente nos doentes e sobreviventes de cancro pediátrico. Porém, desconhece-se se o estado inadequado de vitamina D é o resultado da doença e/ou do seu tratamento ou se reflete a epidemia da deficiência de vitamina D encontrada na população geral. Assim, é necessário dirigir a investigação futura na resposta a esta questão.

Ademais, importa explorar os efeitos da vitamina D no prognóstico do cancro e nas suas complicações e os benefícios da intervenção nutricional e da suplementação adequadas para reverter este cenário.

**Palavras-Chave:** vitamina D, cancro pediátrico, estado nutricional, suplementação

**Abstract**

Children and adolescents with cancer are at high risk of vitamin D deficiency, as a result of the disease itself and the side effects of treatment. Vitamin D deficiency also affects pediatric cancer survivors who are at high risk for bone, endocrine and metabolic complications. The importance of vitamin D in growth and development and the growing evidence of its protective effect on the pathogenesis of several chronic conditions however underlines the need to maintain adequate vitamin D status at diagnosis, during and after treatment. While there are recommendations for vitamin D supplementation, their implementation remains limited. Therefore, this review aims to clarify the vitamin D status in pediatric cancer patients and survivors, to understand the potential causes of hypovitaminosis D in the different stages of disease and to explore the approach to vitamin D supplementation and its potential benefits in this population.

In fact, hypovitaminosis D is a prevalent condition in pediatric cancer patients and survivors. However, it is unknown whether inadequate vitamin D status is the result of the disease and / or its treatment or if it reflects the epidemic of vitamin D deficiency found in the general population. Thus, it is necessary to direct future research in answering this question.

In addition, it is important to explore the effects of vitamin D on cancer prognosis and its complications and the benefits of the adequate nutritional intervention and supplementation to reverse hypovitaminosis D in this population.

**Key words:** vitamin D, childhood cancer, nutritional status, supplementation

**Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos**

**25(OH)D** – 25-hidroxivitamina D

**1,25(OH)<sub>2</sub>D** – 1,25-dihidroxivitamina D

**AAP** – *American Academy of Pediatrics*

**CP** – Cancro Pediátrico

**DBP** – *Vitamin D binding protein*

**DECH** – Doença de Enxerto Contra o Hospedeiro

**DMO** – Densidade Mineral Óssea

**ES** – *Endocrine Society*

**GCs** – Glicocorticoides

**HVD** – Hipovitaminose D

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**IOM** – *Institute of Medicine*

**LLA** – Leucemia Linfoblástica Aguda

**QT** - Quimioterapia

**RDA** – *Recommended Dietary Allowances*

**RXR** – Recetor do Ácido Retinóico

**TMO** – Transplante de Medula Óssea

**UI** – Unidades Internacionais

**UVB** – Ultravioleta B

**VDR** – *vitamin D receptor*

## Sumário

Resumo .....	i
Abstract .....	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
Introdução.....	1
Metodologia.....	2
Vitamina D: fontes, metabolismo e ações fisiológicas .....	2
Deficiência de vitamina D: definição.....	5
Valores de Ingestão de Referência de vitamina D.....	5
Vitamina D e cancro: da prevenção à sobrevivência.....	6
Estado de vitamina D na doença oncológica pediátrica .....	7
Causas da hipovitaminose D nas diferentes fases da doença oncológica pediátrica.....	8
Suplementação de vitamina D.....	12
Análise crítica e Conclusão .....	14
Referências .....	17
Anexo A.....	22

## **Introdução**

A vitamina D é reconhecida pelo seu papel na manutenção da saúde óssea, revelando-se essencial para o adequado desenvolvimento músculo-esquelético na idade pediátrica<sup>(1-3)</sup>. Ademais, tem sido sugerido o seu efeito protetor em diversas patologias agudas e crónicas<sup>(2, 4, 5)</sup>. Aliás, os efeitos anticancerígenos da vitamina D têm vindo a despertar o interesse no seu papel no cancro pediátrico (CP)<sup>(1)</sup>.

A doença oncológica pediátrica (idade inferior a 18 anos) é uma doença rara. Cerca de 300000 crianças e adolescentes são diagnosticados a cada ano, em todo o mundo<sup>(6)</sup>. Este cenário reflete-se a nível nacional, com 300 a 400 novos casos por ano, em Portugal<sup>(7)</sup>. Apesar da sua raridade, esta doença constitui uma das principais causas de morte na idade pediátrica, com uma incidência que tende a aumentar ao longo do tempo<sup>(6, 8)</sup>. Paralelamente, tem-se verificado um aumento das taxas de sobrevivência de CP, que excede, atualmente, os 80%<sup>(8, 9)</sup>. Porém, este progresso é acompanhado pelo crescimento da população de sobreviventes de doença oncológica pediátrica, que padecem de, pelo menos, uma doença crónica ao longo da vida e que cujo risco de complicações aumenta com o tempo<sup>(9, 10)</sup>.

A hipovitaminose D (HVD) é um problema de saúde reconhecido na idade pediátrica, com uma prevalência mundial que varia entre 6% e 58%<sup>(1, 11)</sup>. As crianças e os adolescentes com cancro apresentam um risco particular de deficiência de vitamina D, dado o potencial impacto da doença oncológica e do seu tratamento<sup>(11)</sup>. Um número crescente de estudos, ainda que limitado, tem mostrado altas taxas de prevalência de HVD nesta população. Em 2016, uma revisão sistemática revelou uma prevalência mediana de deficiência e inadequação de

vitamina D em doentes pediátricos com cancro de 14% e 23%, respetivamente<sup>(11)</sup>. Os níveis insuficientes de vitamina D podem exacerbar possíveis perturbações de crescimento, decorrentes do tratamento oncológico, e constituir um fator de risco adicional para o aparecimento de complicações ósseas, doenças cardiovasculares e tumores secundários, altamente prevalentes nos sobreviventes<sup>(9, 12-14)</sup>.

Deste modo, a presente revisão temática visa elucidar sobre o estado de vitamina D nos doentes e sobreviventes de CP, compreender as potenciais causas da HVD nas diferentes fases da doença oncológica (diagnóstico, tratamento e pós-tratamento), bem como explorar a abordagem da suplementação de vitamina D e os seus potenciais benefícios nesta população.

### **Metodologia**

Para o desenvolvimento desta revisão temática procedeu-se à pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed* e *Scopus* e na revista científica *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. Os artigos foram identificados a partir dos seguintes termos de pesquisa: *vitamin D*, “*vitamin D status*”, *child\**, *neoplasm (tumor OR cancer OR malignancy)*, *neoplasm therapy*, *supplementation*. Foram selecionados os artigos publicados até ao mês de Julho de 2019, cujo título e/ou resumo e texto integral correspondiam aos objetivos desta revisão. Posteriormente, foi ainda consultada a bibliografia relevante dos artigos previamente selecionados.

### **Vitamina D: fontes, metabolismo e ações fisiológicas**

A vitamina D, identificada no século XX como uma vitamina, é atualmente reconhecida como uma pró-hormona, uma vez que pode ser sintetizada pelo organismo a partir da exposição solar, possui órgãos-alvo específicos e atua como uma hormona esteroide, regulando a expressão de vários genes<sup>(15, 16)</sup>.



O termo “vitamina D” inclui duas formas principais: a vitamina D2 (ergocalciferol), produzida nas plantas e fungos através da radiação ultravioleta B (UVB) sobre ergosterol e a vitamina D3 (colecalfiferol), sintetizada na pele de animais e humanos aquando da radiação UVB sobre o 7-dehidrocolesterol<sup>(5, 16, 17)</sup>.

Os seres humanos obtêm a vitamina D através de duas fontes: da síntese cutânea (90%), após a exposição solar, e da ingestão alimentar (10%)<sup>(16-19)</sup>. A ingestão alimentar de vitamina D abrange alimentos e suplementos dietéticos, sob a forma de vitamina D2 ou D3. As fontes naturais são encontradas, principalmente, nos peixes gordos, óleo de fígado de peixe, fígado de bovino, queijo e gema de ovo (vitamina D3). Já os cogumelos fornecem vitamina D2 em quantidades variáveis. Alguns alimentos são também fortificados com vitamina D2 ou vitamina D3, nomeadamente os produtos lácteos, as fórmulas infantis e os flocos de cereais<sup>(5)</sup>.

A síntese cutânea de vitamina D inicia-se durante a exposição solar, quando o 7-dehidrocolesterol absorve radiação UVB, formando-se a pré-vitamina D3 que é convertida em vitamina D3 através de um processo de isomerização térmica <sup>(4, 5, 20, 21)</sup>. Depois de sintetizada, a vitamina D3, é transportada no plasma, até ao fígado pela proteína de ligação à vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*).

A vitamina D de fonte alimentar, sendo uma substância lipossolúvel, é absorvida no intestino delgado, é incorporada nos quilomícrons que são libertados no sistema linfático e, depois na corrente sanguínea venosa. Daí, são transportados até ao fígado pelos quilomícrons remanescentes ou pela DBP<sup>(15, 16)</sup>.

A vitamina D, tanto de origem cutânea como alimentar, é biologicamente inerte, necessitando de duas hidroxilações sequenciais para produzir a forma metabolicamente ativa da vitamina D, a 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D]<sup>(15)</sup>.

<sup>21)</sup>. Primeiramente, a vitamina D é hidroxilada a nível hepático pela 25-hidroxilase (CYP2R1), convertendo-se em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D, calcidiol ou calcifediol], a forma de circulação predominante. A 25(OH)D, acoplada à DBP, é transportada até aos rins, onde sofre uma nova hidroxilação sob ação da 1 $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1), para sintetizar a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, também designada de 1,25-hidroxicolecalciferol ou calcitriol<sup>(4, 11, 19)</sup>.

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode exercer as suas ações através da via genómica e da via não genómica. Os efeitos genómicos constituem a maioria das ações biológicas do calcitriol, sendo mediados pela sua interação de alta afinidade com recetor nuclear para a vitamina D, VDR (*vitamin D receptor*), formando um heterodímero com o recetor do ácido retinóico (RXR). O complexo 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR-RXR, liga-se, assim, a sequências específicas no ácido desoxirribonucleico conhecidas como elementos de resposta da vitamina D, localizados nas regiões promotoras de alguns genes das células-alvo, permitindo a regulação da sua transcrição<sup>(4, 17, 22)</sup>. Na via não genómica, a ligação da 1,25(OH)<sub>2</sub>D à membrana plasmática resulta em respostas biológicas rápidas pela ativação de cascatas de sinalização celular<sup>(17, 22)</sup>.

A função clássica da vitamina D consiste na regulação da homeostase sérica de cálcio e de fosfato, permitindo o desenvolvimento e a manutenção da saúde óssea. Esta ação é alcançada através do aumento da absorção intestinal de cálcio, da redução da excreção renal de cálcio e da mobilização óssea do cálcio <sup>(15-17)</sup>.

Adicionalmente, tem sido apontado o efeito protetor da vitamina D em diversas patologias, tais como doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, distúrbios neurocognitivos, infeções e cancro<sup>(1, 2, 4, 5, 17, 23)</sup>. A expressão quase omnipresente do VDR nos tecidos e células corporais e o facto de muitas destas células possuírem também atividade de 1 $\alpha$ -hidroxilase justificam tais benefícios na

saúde extra-esquelética<sup>(1, 4, 5, 16)</sup>. Desta forma, o calcitriol está envolvido em inúmeras ações biológicas, através dos 2000 genes que regula direta e indiretamente<sup>(1, 4, 5, 17, 24)</sup>.

### **Deficiência de vitamina D: definição**

A 25(OH)D é considerada o melhor indicador do estado de vitamina D, uma vez que reflete as suas fontes endógena e alimentar e tem uma semi-vida de duas a três semanas<sup>(2, 4, 15, 16, 19, 21, 24, 25)</sup>. Em contraste, a concentração sérica de 1,25(OH)<sub>2</sub>D não é uma medida útil para monitorizar o estado de vitamina D pois é afetada pelos níveis séricos de paratormona, cálcio e fosfato e tem uma semivida de cerca de quatro horas<sup>(25)</sup>. Porém, não existe consenso nos pontos de corte que estabelecem deficiência de vitamina D, particularmente na população pediátrica<sup>(2, 4, 16, 18, 24, 26, 27)</sup>. A *American Academy of Pediatrics* (AAP)<sup>(3)</sup>, o *Institute of Medicine* (IOM)<sup>(16)</sup> e a *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*<sup>(28)</sup> sugerem suficiência de vitamina D como concentrações séricas de 25(OH)D >50 nmol/L. Já a *Endocrine Society* (ES)<sup>(24)</sup> estabelece a suficiência como ≥75 nmol/L. Porém, em 2016, um grupo de especialistas propôs para a população pediátrica os seguintes pontos de corte: suficiência como > 50 nmol/L, inadequação como 30-50 nmol/L e deficiência como <30 nmol/L<sup>(29)</sup>. Dada esta nomenclatura, nesta revisão, deficiência e inadequação serão denominadas como HVD.

### **Valores de Ingestão de Referência de vitamina D**

O IOM<sup>(16)</sup>, em 2011, definiu um valor de referência (*AI – adequate intake*) de 400 unidades internacionais (UI)/dia para o primeiro ano de vida. A partir desta faixa etária, foi estabelecida uma Ingestão Diária Recomendada (*RDA – recommended*

*dietary allowances*) de 600 UI/dia para a população dos 1 aos 70 anos de idade e de 800 UI/dia para adultos com mais de 70 anos.

### **Vitamina D e cancro: da prevenção à sobrevivência**

Várias linhas de evidência têm vindo a sugerir o papel da vitamina D na patogénese, progressão, terapêutica e recorrência do cancro<sup>(17, 23, 30, 31)</sup>.

Por um lado, os estudos epidemiológicos evidenciam a relação entre os vários determinantes dos baixos níveis de vitamina D e a elevada incidência de diferentes tipos de cancro, na população adulta<sup>(2, 23, 30)</sup>.

Por sua vez, muitos modelos pré-clínicos vieram mostrar os efeitos anticancerígenos da 1,25(OH)<sub>2</sub>D e o seu papel na potenciação de alguns agentes antineoplásicos<sup>(31-33)</sup>. O calcitriol atua na prevenção e progressão do cancro através da redução da proliferação celular, angiogénese e metastização, da promoção da diferenciação celular e da apoptose das células tumorais, para além das suas propriedades anti-inflamatórias<sup>(17, 23, 32, 33)</sup>.

Os benefícios da vitamina D evidenciam-se, também, na redução das complicações decorrentes do tratamento oncológico e, ainda, na melhoria do prognóstico da doença<sup>(34, 35)</sup>. No transplante de medula óssea (TMO), particularmente, o estado adequado de vitamina D pode diminuir o risco de doença de enxerto contra o hospedeiro (DECH), rejeição do transplante, complicações infecciosas e recaída da doença<sup>(35)</sup>. Juhász *et al.*<sup>(36)</sup>, num estudo de caso-controlo em doentes pediátricos com tumores sólidos encontrou uma associação positiva entre os níveis de 25(OH)D dos casos e o prognóstico de cancro.

As terapias antineoplásicas são responsáveis pelo surgimento de efeitos tardios que acometem, amplamente, os sobreviventes de CP<sup>(9, 10)</sup>. Entre os efeitos mais comuns estão a redução da densidade mineral óssea (DMO), e as

complicações musculoesqueléticas associadas, o aparecimento de neoplasias secundárias, de doenças cardiovasculares e de síndrome metabólica<sup>(9, 13, 37)</sup>. Em todas estas condições é apontado o potencial efeito protetor da vitamina D, pelo que esta assume particular relevância nos sobreviventes de CP<sup>(14, 38-41)</sup>. Nesta revisão, o termo sobrevivente remete-se a doentes curados de cancro, tal como usado nas diretrizes da *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*<sup>(42)</sup>.

As complicações musculoesqueléticas são frequentemente associadas com a vitamina D<sup>(37, 43-53)</sup>. O diagnóstico de doença oncológica na idade pediátrica pode acarretar a redução do pico de massa óssea, deixando os sobreviventes com um risco aumentado de desenvolver osteoporose e fraturas na vida adulta<sup>(43, 44, 54)</sup>. A *Children's Oncology Group*<sup>(55)</sup> assume a deficiência de vitamina D como um fator de risco para baixa DMO nas crianças tratadas com corticosteroides, metotrexato (um agente quimioterápico) e TMO, o que é corroborado por alguns estudos<sup>(49, 52)</sup>.

### **Estado de vitamina D na doença oncológica pediátrica**

Um considerável número de estudos, conduzidos em diferentes regiões do mundo, avaliaram o estado de vitamina D nos doentes e sobreviventes de CP. Esses trabalhos reportaram, ainda que em proporções variáveis, uma elevada prevalência de HVD nesta população<sup>(19, 21, 25, 36, 41, 45, 46, 48, 49, 52, 56-61)</sup>. Alguns estudos mostraram uma deficiência/inadequação superior nos indivíduos com diagnóstico ou história de CP, em comparação com a população geral ou com os controlos<sup>(25, 26, 36, 49, 52, 59, 60)</sup>. No entanto, noutros trabalhos a prevalência de HVD foi semelhante à verificada na população pediátrica saudável/controlos<sup>(14, 19, 34, 39, 41, 48, 58, 61)</sup>.

Diferentes determinantes do estado de 25(OH)D foram investigados, tais como idade, sexo, raça/etnia, diagnóstico oncológico, tipo de tratamento, índice de massa corporal (IMC), entre outras. As características e os principais resultados dos estudos que avaliaram o estado de vitamina D e os seus determinantes nos doentes e sobreviventes de CP estão sumarizados no Anexo A.

### **Causas da hipovitaminose D nas diferentes fases da doença oncológica pediátrica**

Vários fatores etiológicos têm sido propostos para explicar a HVD descrita no diagnóstico de CP, a qual se desenvolve durante o tratamento e que pode persistir após a sua conclusão. Entre as possíveis causas enumeram-se<sup>(19, 25, 58, 62)</sup>:

#### **1. Fisiopatologia da doença oncológica**

A doença oncológica poderá desenvolver-se com comprometimento da função hepática e renal, interferindo com a hidroxilação dos metabolitos da vitamina D. Adicionalmente, durante o processo tumoral, as concentrações plasmáticas de albumina e DBP poderão estar reduzidas, o que limita a capacidade de transporte de vitamina D para os tecidos-alvo<sup>(26)</sup>.

Ainda não é evidente se o tipo de tumor exerce um efeito independente na deficiência/inadequação uma vez que os estudos que avaliaram esta variável demonstraram diferentes resultados<sup>(25, 38, 56, 60)</sup>. No estudo de Mohan *et al.*<sup>(25)</sup>, a prevalência de HVD foi superior nos doentes diagnosticados com neoplasias hematológicas do que naqueles com tumores sólidos. Outros dois estudos mostraram níveis séricos de 25(OH)D menores em doentes e sobreviventes com tumores sólidos<sup>(38, 56)</sup>. Segundo Helou *et al.*<sup>(59)</sup>, tal pode estar relacionado com o facto dos doentes com tumores sólidos serem sujeitos a regimes de quimioterapia (QT) mais intensos.

## 2. Efeitos colaterais decorrentes do tratamento

A QT, a radioterapia, os glicocorticoides (GCs), o TMO e alguns fármacos antifúngicos constituem formas de tratamento comuns em crianças e adolescentes com doença oncológica e que podem contribuir para a prevalência de HVD verificada nesta população<sup>(12, 38, 51, 54, 60)</sup>. Esses agentes farmacológicos representam inibidores e indutores das enzimas do citocromo P450, entre as quais as hidroxilases intervenientes no metabolismo da vitamina D, podendo levar à sua deficiência por esta via<sup>(38, 63)</sup>. Além disso, cada uma destas modalidades de tratamento, individualmente ou em combinação, pode exercer um efeito hepatotóxico e nefrotóxico, que persistindo a longo prazo, compromete a síntese hepática e renal de vitamina D nos sobreviventes <sup>(11, 14, 38, 61)</sup>.

O uso de GCs tem sido associado a uma degradação da vitamina D. Esse efeito pode dever-se à diminuição da semi-vida da 25(OH)D, assim como através da redução da síntese ou da estimulação de catabolismo de 1,25(OH)<sub>2</sub>D <sup>(11, 24, 37, 54)</sup>. Um estudo, em sobreviventes transplantados (adultos e pediátricos), mostrou que o tratamento com prednisona foi significativamente associado a menores concentrações séricas de 25(OH)D<sup>(35)</sup>. No entanto, no estudo de Esbenshade *et al.*<sup>(39)</sup>, a dose cumulativa de GCs não foi considerada um fator de risco para a HVD.

Os doentes submetidos a TMO, por meio do desenvolvimento da DECH gastrointestinal, podem ver reduzida a sua capacidade de absorção da vitamina D, como resultado da deficiência de ácidos biliares a nível intestinal e de enzimas pancreáticas, bem como do excessivo crescimento bacteriano<sup>(35)</sup>. Todavia, a história de DECH não foi associada a menores de 25(OH)D em nenhum dos estudos alvo de revisão <sup>(35, 61)</sup>.

Estas terapias citostáticas afetam as células de crescimento rápido, nomeadamente as do trato gastrointestinal, provocando graves efeitos colaterais a este nível<sup>(12)</sup>. Um desses sintomas é a mucosite que poderá contribuir para a má absorção da vitamina D, para além de implicar redução da ingestão alimentar<sup>(11, 54, 56, 62)</sup>. Num estudo de Oosterom *et al.*<sup>(26)</sup> observou-se uma redução nos níveis de 25(OH)D em doentes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) que desenvolveram mucosite oral durante a terapia com altas doses de metotrexato.

### **3. Exposição solar diminuída**

No diagnóstico, as crianças e os adolescentes, resultado do cansaço e do mal-estar ocasionados pela doença oncológica, praticam menos atividades ao ar livre, o que se traduz numa menor exposição solar, comparativamente aos seus pares<sup>(62)</sup>.

O mesmo se verifica durante o tratamento, uma vez que os doentes pediátricos permanecem grande parte do seu tempo hospitalizados ou dentro de casa, dada a necessidade de cuidados neutropénicos<sup>(25, 48, 60, 62)</sup>. Além disso, os doentes sob QT, radioterapia e fármacos antifúngicos são advertidos pela equipa médica a evitar a exposição direta ao sol devido à fototoxicidade provocada por estes tratamentos<sup>(11, 60, 64)</sup>. Os doentes submetidos a TMO recebem o mesmo conselho, visto o risco aumentado de cancro da pele e de possível ativação da DECH crónica cutânea<sup>(35, 61)</sup>. Após o tratamento, a exposição diminuída aos raios UVB também contribui para a HVD, como relatado em alguns estudos realizados em sobreviventes<sup>(19, 61)</sup>.

### **4. Ingestão de vitamina D inadequada**

Tanto aquando do diagnóstico, como durante a fase de tratamento, a diminuição da ingestão alimentar e, por conseguinte, de vitamina D é apontada como um fator de risco para os níveis insuficientes de 25(OH)D<sup>(34, 48, 60, 62, 65)</sup>. No entanto, foram escassos os estudos que avaliaram a ingestão alimentar de vitamina D.



Foi demonstrado em modelos animais que algumas citocinas pró-inflamatórias, libertadas pelo tecido tumoral, podem atravessar a barreira hematoencefálica e atingir as células endoteliais cerebrais, induzindo-as a libertar compostos que afetam o apetite e, conseqüentemente a ingestão alimentar<sup>(12, 66)</sup>.

Por outro lado, os diferentes regimes de tratamento comprometem a ingestão, alimentar tanto quantitativa como qualitativamente, resultado de períodos de diarreia intensa, vômitos, mucosite e alterações no apetite, paladar e olfato<sup>(12, 60)</sup>.

Após a conclusão da terapêutica, têm-se verificado uma ingestão de vitamina D inadequada, provavelmente não associada com a quantidade de alimentos globalmente ingerida, mas sim com o reduzido consumo de fontes alimentares de vitamina D<sup>(19, 35, 60, 61)</sup>. Dois estudos, ambos em sobreviventes de LLA, mostraram que a maioria dos participantes não atingiu as RDAs de ingestão para a vitamina D<sup>(61, 65)</sup>. Por sua vez, no estudo de Robien *et al.*<sup>(35)</sup>, que incluiu sobreviventes pediátricos sujeitos a TMO, o consumo total de vitamina D foi considerado o preditor mais forte do estado de 25(OH)D.

## **5. Estado nutricional**

A obesidade e o sobrepeso poderão conduzir a menores níveis séricos de 25(OH)D, conseqüência provável do sequestro de vitamina D no tecido adiposo<sup>(1, 16)</sup>. Este facto poderá constituir uma causa de HVD nos sobreviventes, nos quais é comum o aumento do IMC com passar do tempo desde o diagnóstico<sup>(9, 48, 57, 67)</sup>. No tratamento, o excesso de peso poderá acarretar maiores doses de QT e GCs, elevando o risco de HVD<sup>(58)</sup>. Vários estudos mostram uma associação negativa entre o estado de vitamina D e IMC<sup>(35, 39, 41, 58, 65)</sup> e com a adiposidade abdominal<sup>(40)</sup>.

## **6. Variáveis demográficas: idade, raça/etnia**

A idade foi considerada um preditor significativo no estado de 25(OH)D em vários estudos conduzidos em doentes<sup>(25, 26, 58-60)</sup> e em sobreviventes<sup>(14, 34, 38-40, 60, 61)</sup> de CP. Sabe-se que com o avançar da idade, diminui a produção de vitamina D<sup>(16)</sup>. Nos sobreviventes de CP pode refletir uma complicação persistente com o passar do tempo desde o tratamento<sup>(40)</sup>. Consistente com esta hipótese, são os resultados de um estudo longitudinal, que relatou um decréscimo de 11% nos níveis de 25(OH)D ao longo de tempo em sobreviventes, na maioria adolescentes<sup>(38)</sup>.

Alguns estudos verificaram uma associação entre raça/etnia e os níveis séricos de calcidiol, evidenciando concentrações diminuídas em indivíduos com uma pigmentação de pele mais escura<sup>(14, 39, 60, 68)</sup>.

### **Suplementação de vitamina D**

As recomendações atuais para o tratamento da deficiência de vitamina D na idade pediátrica foram propostas por vários órgãos. De acordo com estas diretrizes, a suplementação está preconizada para indivíduos com deficiência de vitamina D<sup>(24, 29, 69)</sup>. Apenas a AAP<sup>(69)</sup> designa as crianças e os adolescentes com doença oncológica como candidatos ao rastreio de deficiência de vitamina D, dado o risco de redução da massa óssea e de fraturas recorrentes. Porém, tanto a AAP<sup>(69)</sup> como a ES<sup>(24)</sup> indicam como candidatos à triagem indivíduos tratados com GCs, componentes-chave dos protocolos de tratamento de CP<sup>(24, 68, 69)</sup>. Aliás, a ES sugere que doentes sob este tipo de fármacos recebam doses de suplementação duas a três vezes mais elevadas, de modo a normalizar os níveis de 25(OH)D<sup>(24)</sup>.

De facto, evidências crescentes sugerem benefícios na suplementação de vitamina D nos doentes e sobreviventes de CP<sup>(25, 36, 52, 59, 60)</sup>. Em alguns centros, o rastreio e a suplementação de vitamina D estão, inclusive, implementados por rotina<sup>(36, 38)</sup>.

Vários autores relataram a eficácia da suplementação de vitamina D na melhoria dos níveis séricos de 25(OH)D (35, 36, 41, 58, 68, 70). Ainda assim, uma taxa considerável de participantes permaneceram na faixa da inadequação/deficiência em alguns destes estudos<sup>(41, 46)</sup>, e noutros nem sequer se verificou uma melhoria significativa dos níveis de vitamina D<sup>(19, 34, 46)</sup>. Tais achados podem ser explicados pela baixa adesão à suplementação<sup>(19, 41, 46, 68)</sup>. A propósito, tornou-se evidente que a suplementação semanal apresenta melhor aderência do que a diária<sup>(19, 68)</sup>.

No que respeita à dosagem de vitamina D administrada, os estudos revistos diferiram amplamente. As doses administradas variaram de 400 UI/dia a 50000 UI/semana, dependendo do peso do participante<sup>(71)</sup>, da idade<sup>(57, 68)</sup> e do objetivo da suplementação - reposição ou a manutenção dos níveis de 25(OH)D<sup>(19, 68)</sup>. O colecalciferol foi a formulação preferida nos estudos que descreveram o tipo de suplementação utilizada<sup>(19, 27, 57, 68, 71)</sup>, porém também foi administrado calcitriol e combinações de cálcio e vitamina D<sup>(57, 71)</sup>.

Alguns estudos avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D na DMO<sup>(27, 57, 71)</sup>. Um estudo de caso-controlo randomizado realizado em crianças com diagnóstico recente de LLA concluiu que a suplementação com calcitriol durante um ano não tem impacto na DMO<sup>(71)</sup>. Estes resultados são concordantes com os de Demirsoy *et al.*<sup>(57)</sup>, que investigou a associação entre a suplementação concomitante de vitamina D (400 a 600 UI/dia) e cálcio em doentes pediátricos com LLA durante a QT intensiva, e que concluiu que esta intervenção pode não prevenir a perda de DMO no final desse tratamento. Um outro estudo, duplamente cego, randomizado e controlado por placebo demonstrou que o aconselhamento alimentar combinado com suplementos de vitamina D e cálcio, durante dois anos,

não aumentou significativamente a DMO da coluna lombar em sobreviventes de LLA, em comparação com o aconselhamento alimentar isoladamente<sup>(27)</sup>.

### **Análise crítica e Conclusão**

De facto, a deficiência e/ou inadequação de vitamina D é uma condição prevalente nos doentes e sobreviventes de CP. No entanto, alguns estudos revelam uma prevalência semelhante à encontrada na população geral ou nos controlos saudáveis. Assim sendo, permanece desconhecido se a HVD é o resultado da doença oncológica e/ou do seu tratamento ou se reflete a epidemia da deficiência de vitamina D encontrada na população geral. Poucos estudos avaliaram o efeito do tipo de cancro e da terapêutica no estado da vitamina D. Ademais, o desenho transversal da maior parte dos estudos levanta a hipótese da causalidade reversa. Deste modo, é necessário conduzir futuras investigações, desenvolvidas com um desenho adequado, de modo a responder a estas questões.

A manutenção de níveis adequados de vitamina D durante o tratamento têm demonstrado benefícios no prognóstico da doença. No entanto, só a AAP designa as crianças e adolescentes com doença oncológica como candidatos ao rastreio da deficiência de vitamina D. Também os sobreviventes de CP que, por consequência dos tratamentos, sofrem alterações na saúde óssea e extra-óssea, que poderão ser agravadas pela carência de vitamina D. Portanto, é plausível a inclusão do rastreio do estado de vitamina D como um procedimento de rotina a implementar em todas as fases da doença oncológica pediátrica.

A triagem da deficiência de 25(OH)D impõe, por sua vez, a necessidade da definição consensual dos níveis séricos que estabelecem deficiência de vitamina D na população pediátrica. A divergência nos pontos de corte utilizados nos diferentes trabalhos dificulta a comparação entre estudos e a interpretação dos resultados,

impedindo a obtenção de valores relativos à prevalência global de HVD na doença oncológica pediátrica. O rastreio protocolar do estado de vitamina D permitiria identificar os doentes e sobreviventes com necessidade de suplementação. Nesse sentido, importa reconhecer as causas da HVD e, ao mesmo tempo, perceber o impacto da vitamina D no CP. A exposição solar diminuída, a ingestão de vitamina D abaixo das RDAs e o excesso de peso são possíveis fatores etiológicos da HVD descrita, pelo que o aconselhamento alimentar e a intervenção nutricional, bem como recomendações visando o aumento da atividade física ao ar livre podem impactar o estado de vitamina D nesta população<sup>(72, 73)</sup>.

Os efeitos anticancerígenos da vitamina D, que têm sido demonstrados em laboratório, ditam a realização de mais estudos com base em evidência científica robusta que demonstrem o real efeito da vitamina D na melhoria do prognóstico da doença oncológica pediátrica. No caso dos sobreviventes, seria necessário clarificar se a normalização dos défices de vitamina D preveniria ou reduziria a incidência das condições crónicas, a que estes estão altamente sujeitos e nas quais a vitamina D apresenta potencial impacto. Face a resultados concordantes com esta perspetiva, revelar-se-á fundamental o estabelecimento de diretrizes que sustentem os moldes em que a suplementação de vitamina D deve ser efetuada.

Em suma, a população de doentes e de sobreviventes de CP parece estar em alto risco de HVD, o que dadas as suas implicações, destaca a necessidade de implementação de medidas corretivas. Alguns fatores potencialmente modificáveis podem estar na génese do estado inadequado de vitamina D, sugerindo que esta população poderá beneficiar de suplementação e acompanhamento nutricional adequados, durante e após os tratamentos.



## Referências

1. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement [journal article]. *European Journal of Pediatrics*. 2015; 174(5):565-76.
2. Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: Epidemiology, impact and treatment [journal article]. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2008; 9(2):161-70.
3. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122(2):398.
4. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(7):720-55.
5. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(3):266-81.
6. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(6):719-31.
7. Pritchard-Jones K, Lewison G, Camporesi S, Vassal G, Ladenstein R, Benoit Y, et al. The state of research into children with cancer across Europe: new policies for a new decade. *Ecancermedicalscience*. 2011; 5:210-10.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019; 69(1):7-34.
9. P. D. Q. Pediatric Treatment Editorial Board. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ(R)): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
10. Jemal A VP, Bray F, Torre L, Forman D. The Cancer Atlas. Second Ed ed.: American Cancer Society; 2014. Disponível em: [www.cancer.org/canceratlas](http://www.cancer.org/canceratlas).
11. Revuelta Iniesta R, Rush R, Paciarotti I, Rhatigan EB, Brougham FHM, McKenzie JM, et al. Systematic review and meta-analysis: Prevalence and possible causes of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2016; 35(1):95-108.
12. Bauer J, Jürgens H, Frühwald MC. Important Aspects of Nutrition in Children with Cancer. *Advances in Nutrition*. 2011; 2(2):67-77.
13. Delvin E, Marcil V, Alos N, Laverdière C, Sinnott D, Krajcinovic M, et al. Is there a relationship between vitamin D nutritional status and metabolic syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors? A PETALE study. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019; 31:28-32.
14. Choudhary A, Chou J, Heller G, Sklar C. Prevalence of vitamin D insufficiency in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(7):1237-39.
15. Mahan LK, Raymond JL. Krause's Food & the Nutrition Care Process - E-Book. Elsevier Health Sciences; 2016.
16. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
17. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012; 3:58-58.

18. Lee JY, So T-Y, Thackray J. A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013; 18(4):277-91.
19. Fouda A, Kandil S, Boujettif K, Fayea N. Hypovitaminosis D in Childhood Cancer Survivors: Importance of Vitamin D Supplementation and Measurement over Different Points of Time [Article]. *Journal of pediatric hematology/oncology.* 2018; 40(2):e83-e90.
20. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention [journal article]. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2017; 18(2):153-65.
21. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *New England Journal of Medicine.* 2011; 364(3):248-54.
22. Lim S-J, Kim SH. Vitamin D in cancer: effects of pharmaceutical drugs on the vitamin D pharmacokinetics. 2014.
23. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(3):353-73.
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011; 96(7):1911-30.
25. Mohan R, Mohan G, Scott JX, Rajendran A, Paramasivam V, Ravindran M. Vitamin D insufficiency among children with cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2016; 37(1):14-19.
26. Oosterom N, Dirks NF, Heil SG, de Jonge R, Tissing WJE, Pieters R, et al. A decrease in vitamin D levels is associated with methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer.* 2019; 27(1):183-90.
27. Kaste SC, Qi A, Smith K, Surprise H, Lovorn E, Boyett J, et al. Calcium and cholecalciferol supplementation provides no added benefit to nutritional counseling to improve bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(5):885-93.
28. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2013; 56(6):692-701.
29. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016; 101(2):394-415.
30. Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer journal (Sudbury, Mass).* 2010; 16(1):1-9.
31. Ma Y, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D in combination cancer treatment. *J Cancer.* 2010; 1:101-07.
32. van Ginkel PR, Yang W, Marcet MM, Chow CC, Kulkarni AD, Darjatmoko S, et al. 1 alpha-Hydroxyvitamin D<sub>2</sub> inhibits growth of human neuroblastoma. *Journal of neuro-oncology.* 2007; 85(3):255-62.
33. Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimanno M, Flandina C, et al. Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharmaceutical biology.* 2015; 53(10):1399-434.
34. Modan-Moses D, Pinhas-Hamiel O, Munitz-Shenkar D, Temam V, Kanety H, Toren A. Vitamin D status in pediatric patients with a history of malignancy [Clinical Investigation]. *Pediatric Research.* 2012; 72:620.



35. Robien K, Strayer LG, Majhail N, Lazovich D, Baker KS, Smith AR, et al. Vitamin D status among long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(11):1472-79.
36. Juhasz O, Jakab Z, Szabo A, Garami M. Examining the Vitamin D Status of Children With Solid Tumors. *Journal of the American College of Nutrition*. 2019:1-7.
37. Marcucci G, Cancer obotIOF, Group BW, Beltrami G, Cancer obotIOF, Group BW, et al. Bone health in childhood cancer: review of the literature and recommendations for the management of bone health in childhood cancer survivors. *Annals of Oncology*. 2019
38. Rosen GP, Beebe KL, Shaibi GQ. Vitamin D levels differ by cancer diagnosis and decline over time in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(6):949-52.
39. Esbenshade AJ, Sopfe J, Zhao Z, Li Z, Campbell K, Simmons JH, et al. Screening for vitamin D insufficiency in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(4):723-28.
40. Neville KA, Walker JL, Cohn RJ, Cowell CT, White CP. The prevalence of Vitamin D deficiency is higher in adult survivors of childhood cancer. *Clinical Endocrinology*. 2015; 82(5):657-62.
41. Rokitka DA, Lisac R, Heffler JE, Zevon MA, Mahoney MC. Suboptimal Vitamin D levels among adult survivors of childhood cancers [Vitamin D deficiency, Cancer survivor, Pediatrics, Preventive care, Quality of care]. 2016.
42. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017; 36(1):11-48.
43. Wilson CL, Ness KK. Bone mineral density deficits and fractures in survivors of childhood cancer. *Curr Osteoporos Rep*. 2013; 11(4):329-37.
44. Neville KA, Cohn RJ. Bone health in survivors of childhood cancer. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015; 3(7):496-7.
45. Reisi N, Irvani P, Raeissi P, Kelishadi R. Vitamin D and bone minerals status in the long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia [Original Article]. *International Journal of Preventive Medicine*. 2015; 6(1):87-87.
46. Bilariki K, Anagnostou E, Masse V, Elie C, Grill J, Valteau-Couanet D, et al. Low bone mineral density and high incidences of fractures and vitamin D deficiency in 52 pediatric cancer survivors. *Hormone research in paediatrics*. 2010; 74(5):319-27.
47. Othman F, Guo CY, Webber C, Atkinson SA, Barr RD. Osteopenia in survivors of Wilms tumor. *International journal of oncology*. 2002; 20(4):827-33.
48. El-Hajj Fuleihan G, Muwakkat S, Arabi A, Daouk LE-O, Ghalayini T, Chaiban J, et al. Predictors of bone loss in childhood hematologic malignancies: a prospective study [journal article]. *Osteoporosis International*. 2012; 23(2):665-74.
49. Frisk P, Arvidson J, Ljunggren Ö, Gustafsson J. Decreased bone mineral density in young adults treated with SCT in childhood: the role of 25-hydroxyvitamin D [Original Article]. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 47:657.
50. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of Pediatrics*. 2002; 141(2):204-10.

51. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber CE, Cockshott WP, Tam C, et al. Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of Pediatrics*. 1995; 126(4):557-64.
52. El-Ziny MA, Al-Tonbary YA, Salama OS, Bakr A, Al-Marsafawy H, Elsharkawy AA. Low bone mass in children with malignant lymphoma. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2007; 24(8):577-85.
53. Kelly KM, Thornton JC, Hughes D, Osunkwo I, Weiner M, Wang J, et al. Total body bone measurements: a cross-sectional study in children with acute lymphoblastic leukemia during and following completion of therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(1):33-8.
54. Atkinson SA. Vitamin D status and bone biomarkers in childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(S2):479-82.
55. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 5.0. 2018. [citado em: 2019 Jul]. Disponível em: [http://www-survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG\\_LTFU\\_Guidelines\\_v5.pdf](http://www-survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf).
56. Arikoski P, Kröger H, Riikonen P, Parviainen M, Voutilainen R, Komulainen J. Disturbance in bone turnover in children with a malignancy at completion of chemotherapy. *Medical and Pediatric Oncology*. 1999; 33(5):455-61.
57. Demirsoy U, Sarper N, Aylan Gelen S, Zengin E, Kum T, Demir H. The Association of Oral Vitamin D and Calcium Supplementation With Bone Mineral Density in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2017; 39(4):287-92.
58. Iniesta RR, Paciarotti I, Davidson I, McKenzie JM, Brand C, Chin RFM, et al. 5-Hydroxyvitamin D concentration in paediatric cancer patients from Scotland: a prospective cohort study. *British Journal of Nutrition*. 2016; 116(11):1926-34.
59. Helou M, Ning Y, Yang S, Irvine P, Bachmann LM, Godder K, et al. Vitamin d deficiency in children with cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2014; 36(3):212-7.
60. Sinha A, Avery P, Turner S, Bailey S, Cheetham T. Vitamin D status in paediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57(4):594-98.
61. Simmons JH, Chow EJ, Koehler E, Esbenshade A, Smith LA, Sanders J, et al. Significant 25-hydroxyvitamin D deficiency in child and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: treatment with chemotherapy compared with allogeneic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(7):1114-9.
62. Genc DB, Ozkan MA, Buyukgebiz A. Vitamin D in childhood cancer: a promising anticancer agent? *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2013; 10(4):485-93.
63. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013; 28(2):194-208.
64. Levy-Shraga Y, Cohen R, Ben Ami M, Yeshayahu Y, Temam V, Modan-Moses D. Sun Exposure and Protection Habits in Pediatric Patients with a History of Malignancy. *PLoS One*. 2015; 10(9):e0137453-e53.
65. Delvin E, Alos N, Rauch F, Marcil V, Morel S, Boisvert M, et al. Vitamin D nutritional status and bone turnover markers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A PETALE study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2019; 38(2):912-19.
66. Banks WA. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition*. 2001; 17(5):434-37.

67. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003; 21(7):1359-65.
68. Young J, Welin E, Braeutigam C, Gilger E, Lane A, Salloum R. Impact of a Vitamin D Replacement Algorithm in Children and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2018; 40(8):594-97.
69. Golden NH, Abrams SA. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014; 134(4):e1229-43.
70. Simmons J, Sheedy C, Lee H, Koh S, Alvarez J, Koyama T, et al. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in child and adolescent patients undergoing hematopoietic cell transplantation compared to a healthy population. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(12):2025-30.
71. Diaz PR, Neira LC, Fiseher SG, Torres MCT, Milinarsky AT, Giadrosich VR, et al. Effect of 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D on bone mass in children with acute lymphoblastic leukemia [Article]. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30(1):15-19.
72. Tylavsky FA, Smith K, Surprise H, Garland S, Yan X, McCammon E, et al. Nutritional intake of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: evidence for bone health interventional opportunities. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55(7):1362-69.
73. Cohen JE, Wakefield CE, Cohn RJ. Nutritional interventions for survivors of childhood cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(8):Cd009678.

## Anexo A

Tabela 1 | Estudos que investigaram o estado de vitamina D e os seus determinantes.

Estudo (ano), Localidade	Desenho do estudo	População	<b>Cut-off utilizado</b> Níveis séricos de 25(OH)D (nmol/L ou ng/mL) (método de dosagem)	Principais resultados
Juhasz O <i>et al.</i> (2019), Hungria	Estudo caso- controlo	173 doentes com tumores sólidos (0-18 anos) 569 controlos (0-4 anos)	Suficiência: ≥ 30ng/mL Inadequação: 20-29 ng/mL Deficiência 10-19 ng/mL Deficiência severa <10 ng/mL  (Imunoensaio quimioluminescente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis suficientes de 25(OH)D são inferiores nos casos, em comparação com os controlos (26,74 % vs 47,63%)</li> <li>- A inadequação de vitamina D é semelhante entre controlos e casos (34,88% vs 36,91%).</li> <li>- A deficiência e deficiência grave é superior nos doentes com cancro, em comparação com os controlos (38,37% vs 15,46%).</li> <li>- Os baixos níveis de 25(OH)D no momento do diagnóstico foram correlacionados com o prognóstico desfavorável.</li> <li>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e a variação sazonal.</li> </ul>

				- A suplementação aumentou significativamente os níveis de vitamina D de 24,19 ng/mL para 27,92 ng/mL em 4 a 6 semanas.
Delvin <i>et al.</i> (2019), Canadá	Estudo de coorte	251 Sobreviventes de LLA (8,5 -41 anos)	Suficiência: > 50 nmol/L Inadequação: 30–50 nmol/L Deficiência: <30 nmol/L  (espetrometria de massa quádruplo tempo de voo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi de 31% (deficiência: 6,4%; inadequação: 26,4%).</li> <li>- A prevalência de HVD nos sobreviventes foi inferior à encontrada na população geral do Canadá.</li> <li>- 16,8% dos participantes ingerem suplementos de vitamina D.</li> <li>- 74% dos participantes não atingiram a ingestão de vitamina D de 400 UI/dia.</li> <li>- Houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D3 e sexo (níveis superiores no sexo masculino) e variação sazonal (níveis superiores nos períodos de julho-setembro e outubro-dezembro).</li> <li>- A obesidade (definida pelo IMC) foi um preditor negativo dos níveis de 25(OH)D3.</li> </ul>

				- Encontrou-se uma associação negativa entre os níveis séricos de 25(OH)D3 e os marcadores de <i>turnover</i> ósseo.
Oosterom <i>et al.</i> (2019), Holanda	Estudo de coorte prospectivo	99 doentes com LLA (1-19 anos)	Deficiência: <30 nmol/L e <50 nmol/L  (Cromatografia líquida com espectrometria de massa)	-A deficiência de vitamina D ocorreu em 8% (<30 nmol/L) e 33% (<50 nmol/L) dos doentes antes do início do tratamento com metotrexato.  - A deficiência de vitamina D verificou-se mais frequentemente em crianças > 4 anos de idade em comparação com crianças entre 1 e 4 anos de idade.  - A deficiência de vitamina D na faixa etária dos 5-7 anos (53%) foi superior à prevalência encontrada na população geral holandesa com 6 anos (30%)  - Observou-se uma diminuição nos níveis de 25(OH)D3 durante o tratamento com metotrexato, em doentes que desenvolveram mucosite oral grave.
Young J <i>et al.</i> (2018), Estados Unidos	Estudo retrospectivo	69 doentes com LLA (3 meses – 32 anos)	Suficiência: ≥30 ng/mL Inadequação: 20-29 ng/mL Deficiência: <20 ng/mL	- HVD foi de 60,8% (deficiência: 28,9%) no momento do diagnóstico.

			(não especificado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A variação sazonal e a etnia foram significativamente associados com o estado de vitamina D no momento do diagnóstico.</li> <li>- A proporção de doentes com níveis de 25(OH)D suficientes aumentou ao longo do tempo, de 39% no início para 96% no final do período de estudo (mediana de seguimento de 10,5 meses)</li> </ul>
Fouda <i>et al</i> (2018), Reino da Arábia Saudita	“Estudo observacional retrospectivo transversal e estudo de caso-controlo”	68 Sobreviventes de CP (1 - 18 anos) 30 controlos	<p>Suficiência: <math>\geq 30</math> ng/mL</p> <p>Inadequação: 20-29 ng/mL</p> <p>Deficiência: <math>&lt; 20</math> ng/mL</p> <p>(Imunoensaio quimioluminescente)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HVD foi de 89,7 % nos sobreviventes.</li> <li>- Os níveis de 25(OH)D não diferiram significativamente entre os sobreviventes e o grupo de controlo.</li> <li>- HVD foi significativamente superior nos sobreviventes do sexo feminino (57,4 %) no início do estudo</li> <li>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e IMC, estado pubertário, idade ao diagnóstico, tipo de cancro, terapia administrada, estado de recaída e variação sazonal.</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Observaram-se níveis aumentados de 25(OH)D aos 6 meses, mas não aos 18 meses (fraca aderência).</li> <li>- O esquema de suplementação mensal (50,000 UI) mostrou melhor aderência que a suplementação diária (1000 UI).</li> </ul>
Demirsoy U <i>et al.</i> (2017), Turquia	Estudo prospetivo	93 doentes e sobreviventes pediátricos de LLA (1-18 anos)	Inadequação: <20 ng/mL  (Imunoensaio quimioluminescente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os níveis plasmáticos médios de 25(OH)D foram &lt;20ng/mL em doentes e controlos.</li> <li>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e sexo e a variação sazonal.</li> <li>- A suplementação de vitamina D e cálcio em não preveniu a perda mineral óssea a durante quimioterapia intensiva.</li> <li>- Verificou-se um aumento no IMC em alguns subgrupos de participantes com o aumento do tempo desde o diagnóstico.</li> </ul>
Mohan <i>et al.</i> (2016), Índia	Estudo transversal	51 doentes com CP (<18 anos)  51 controlos	Inadequação: <30 ng/mL  Deficiência: <20 ng/mL  Deficiência severa: <10 ng/mL  (imunoensaio quimioluminescente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi de 80,39% (deficiência severa: 5,8%; deficiência: 45,1%; inadequação: 29,4%) nos doentes e de 50,98% nos controlos saudáveis.</li> <li>- A prevalência de HVD foi superior nos doentes com idade &gt; 6 anos (88%) em comparação com crianças com idade &lt; 6 anos.</li> </ul>



				- A prevalência da HVD foi superior nos doentes com neoplasias hematológicas (82%) do que naqueles com tumores sólidos (75%).
Iniesta RR <i>et al.</i> (2016), Reino Unido	Estudo prospetivo de coorte	82 doentes com CP (<18 anos) 35 controlos (<18 anos)	Ótimo: >75 nmol/L Suficiência: 51- 75 nmol/L Inadequação: 25-50 nmol/L Deficiência: <25 nmol/L  (Cromatografia líquida com espectrometria de massa)	- A inadequação de 25OH D foi de semelhante nos doentes (64%), em comparação com os controlos (64%) tanto no diagnóstico, como durante o tratamento.  - Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e sexo, etnia, intensidade de tratamento e variação sazonal.  - A idade mais avançada (no momento do diagnóstico), IMC mais elevado (aos 3 meses de tratamento) correlacionaram-se negativamente com os níveis de 25(OH)D tanto nos controlos como nos doentes.  - Os doentes que não efetuaram suplementação com vitamina D apresentaram maior prevalência de inadequação de 25(OH)D em cada fase da doença.

				<p>- Os doentes com tumores sólidos apresentaram maior prevalência de inadequação de 25(OH)D (34%), seguidos por neoplasias hematológicas (26%) no diagnóstico.</p>
Rokitka DA <i>et al.</i> (2016), Estados Unidos	Estudo transversal	139 sobreviventes adultos de CP (> 18 anos)	<p>Suficiência: <math>\geq 30</math> ng/mL</p> <p>Inadequação: 20–29,9 ng/mL</p> <p>Deficiência &lt;20 ng/mL</p> <p>(não especificado)</p>	<p>- A prevalência de HVD foi de 73% (deficiência: 34%)</p> <p>- A prevalência de deficiência de vitamina D foi semelhante à verificada na população geral (37,6%)</p> <p>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e sexo, faixa etária, raça, tipo de cancro e anos desde o diagnóstico.</p> <p>- Associação inversa entre o alto IMC (&gt; 25 Kg/m<sup>2</sup>) e os meses de Inverno e Primavera e os níveis de vitamina D.</p> <p>- HVD foi encontrada em 68,3% dos sobreviventes que reportaram efetuar suplementação de vitamina D.</p>
Neville KA <i>et al.</i> (2015) Austrália	Estudo caso-controlo	208 Sobreviventes, 109 pediátricos (5-17 anos) e 99 adultos (>18 anos)	<p>Deficiência: &lt;50 nmol/L</p> <p>Deficiência severa: &lt;25 nmol/L</p> <p>(imunoensaio quimioluminescente)</p>	<p>- As concentrações médias de 25(OH)D foram semelhantes nos sobreviventes pediátricos em comparação com os controlos pediátricos.</p> <p>- A deficiência de 25(OH)D foi menor nos sobreviventes adultos (homens e mulheres) (42,4%) em comparação com os controlos adultos (20,8%), depois do ajuste para o sexo.</p>

		1525 controlos, 132 pediátricos e 1393 adultos		<ul style="list-style-type: none"> <li>- As concentrações médias de 25(OH)D foram maiores em homens adultos (sobreviventes e controlos) em comparação com as mulheres.</li> <li>- O tempo crescente desde o primeiro diagnóstico contribuíram significativamente para a menor concentração de 25OHD nos sobreviventes.</li> <li>- A presença de adiposidade abdominal, o sexo feminino (pós puberdade) e a idade mais avançada associou-se a menores concentrações de 25(OH)D nos sobreviventes e nos controlos.</li> <li>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e tipo de tumor, o tipo de tratamento (radioterapia, TMO) a intensidade do tratamento, a presença de sobrepeso/obesidade, o hiperinsulinemia, a tolerância anormal à glicose.</li> </ul>
Reisi <i>et al.</i> (2015),	Estudo caso-controlo	66 sobreviventes de LLA [33 tratados com	Suficiência: > 30 ng/mL Inadequação: 21-30 ng/mL	- A prevalência de deficiência de vitamina D foi de 27% no grupo A e de 24% no grupo B.

Irão		QT ( $\bar{x}$ =11,2 anos) e 33 com radioterapia ( $\bar{x}$ =12,3 anos )] 33 controlos ( $\bar{x}$ =11,2 anos)	Deficiência: 10-20 ng/mL Deficiente severa: <10 ng/mL  (Imunoensaio Quimioluminescente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de inadequação de vitamina D foi 72,7% no grupo A e de 69,6% no grupo B.</li> <li>- A prevalência de inadequação de vitamina D foi superior nos sobreviventes de LLA do que no grupo de controlo (48,5%).</li> <li>- Não houve associação significativa ente os níveis de 25(OH)D e tipo de tratamento, sexo, anos desde o diagnóstico e IMC.</li> </ul>
Helou <i>et al.</i> (2014), Estados Unidos	Estudo transversal	89 doentes pediátricos com CP (<17 anos)	HVD:<30 ng/mL Deficiência: <20 ng/mL Deficiência severa: < 10 ng/mL  (Imunoensaio Quimioluminescente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi de 72% (deficiência severa: 7,9%, deficiência 43%.)</li> <li>- A prevalência de HVD foi superior nos participantes do que na população geral.</li> <li>- A idade <math>\geq</math> 6 anos foi significativamente associada a um risco aumentado de HVD.</li> <li>- Não houve associação significativa entre o risco de HVD e sexo, raça/etnia, estação de colheita, tipo de cancro, estado de tratamento e de recaída e o tempo desde o diagnóstico até à análise laboratorial.</li> </ul>
Esbenshade <i>et al.</i> (2014)	Estudo de caso-controlo	173 sobreviventes de CP (<23 anos) e 97 controlos (1-21 anos)	Inadequação: 20-30 ng/mL Deficiência : <20 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi de 50,3% (deficiência: 15,8% e inadequação: 34,5%).</li> </ul>

			(Cromatografia líquida com espectrometria de massa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi semelhante à encontrada nos controlos saudáveis</li> <li>- O IMC &gt; percentil 85, idade mais avançada, estação de colheita (Inverno e Primavera), raça não caucasiana ou hispânica foram associadas a menores níveis de 25(OH)D.</li> </ul>
Choudhary A <i>et al.</i> (2013), Estados Unidos	Estudo retrospectivo	484 sobreviventes de CP (2-36 anos)	Inadequação: <20 ng/mL  (Imunoensaio Quimioluminescente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A inadequação de 25(OH)D foi de 29%.</li> <li>- A inadequação de 25(OH)D foi semelhante à descrita na população geral.</li> <li>- A raça, estado pubertário e idade no diagnóstico de CP foram associados com inadequação de 25(OH)D.</li> <li>- Não houve associação significativa entre a inadequação de 25(OH)D e IMC, sexo, tipo de tumor, presença complicações endócrinas (decorrentes da doença e/ou do tratamento), exposição à radiação, GCs.</li> </ul>

Rosen <i>et al.</i> (2013), Estados Unidos	Estudo de coorte prospetivo	201 sobreviventes de CP ( $\bar{x}$ =11,2 anos)	Suficiência: $\geq 30$ ng/mL Inadequação: 20-29,9 ng/mL Deficiência: <20 ng/mL  (Cromatografia líquida com espectrometria de massa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi de 53,7% (deficiência: 14,4%; inadequação 39,3%).</li> <li>- Os níveis de 25(OH)D diminuíram em 11,4% ao longo do estudo (seguimento médio de <math>25,2 \pm 1,5</math> meses).</li> <li>- Os com osteossarcoma, retinoblastoma, hepatoblastoma e leucemias mieloides apresentaram as menores concentrações de 25(OH)D entre todos os diagnósticos de CP.</li> <li>- A idade foi inversamente correlacionada com os níveis de 25(OH)D.</li> <li>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e sexo, etnia, IMC, época do teste ou tempo de tratamento.</li> </ul>
Modan-Moses <i>et al.</i> (2012), Israel	Estudo transversal	142 doentes/sobreviventes com história de CP (1-27 anos)	Inadequação: 15 - 20 ng/mL Deficiência: <15 ng/mL  (Imunoensaio Quimioluminescente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi de 47,8% (deficiência: 24,6%; inadequação: 23,2%).</li> <li>- A prevalência de HVD foi semelhante à da população geral.</li> <li>- A idade mais jovem, a maior quantidade de exposição solar e o verão foram associadas com maiores níveis séricos de 25(OH)D.</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e o sexo, tipo de cancro, TMO, tratamento com GCs, anos desde o diagnóstico, IMC, suplementação de vitamina D, ingestão de cálcio e tom de pele.</li> </ul>
Frisk <i>et al.</i> (2012), Suécia	Estudo caso-controlo	18 Sobreviventes a longo prazo (>5 anos) de LLA e linfoma linfoblástico sujeitos a TMO (17,3 – 37,1 anos) e 10 controlos (18,9 – 38,6 anos)	HVD: $\leq 37$ nmol/L  (Imunoensaio Quimioluminescente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os níveis de 25(OH)D foram significativamente menores nos casos do que nos controlos.</li> <li>- As níveis séricos de 25(OH)D foram positivamente correlacionados com a DMOTotal.</li> <li>- Todos os 6 sobreviventes com baixa massa óssea apresentavam HVD.</li> <li>- Os níveis séricos de 25(OH)D foram significativamente menores nos sobreviventes com baixa massa óssea em comparação com aqueles sem baixa massa óssea.</li> <li>- A variação sazonal foi um preditor significativo dos níveis de 25(OH)D (níveis mais baixos durante o período de Outubro a</li> </ul>

				<p>Março em relação ao período de Abril a Setembro) nos controlos mas não nos casos.</p> <p>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e tempo após TMO.</p>
Robien <i>et al.</i> (2011), Estados Unidos	Estudo transversal	95 Sobreviventes de cancro sujeitos a TMO (44 com <20 anos, 12 com 20-40 anos de idade e 39 > 40 anos)	<p>Suficiência: &gt;75 nmol/L</p> <p>Inadequação: 50-74,9 nmol/L</p> <p>Deficiência: &lt;50 nmol/L</p> <p>(Cromatografia líquida com espectrometria de massa)</p>	<p>- HVD foi de 35 % (deficiência: 11%; inadequação: 34%)</p> <p>- O consumo total de vitamina D foi o preditor mais das concentrações de 25(OH)D.</p> <p>- O consumo médio total de vitamina D diário (alimentação + suplementos) foi de 325 UI.</p> <p>- 61 % dos participantes relatou a toma regular de suplementos de vitamina D.</p> <p>- O uso de prednisona foi significativamente associado com menores concentrações séricas de 25(OH)D.</p> <p>- Adultos com IMC <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup> apresentaram concentrações de 25(OH)D significativamente menores em comparação com indivíduos com IMC &lt;25 kg/m<sup>2</sup></p> <p>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e variação sazonal, a história de DECH aguda ou crónica e o tipo de TMO.</p>



<p>Simmons <i>et al.</i> (2011), Estados Unidos</p>	<p>Estudo transversal</p>	<p>78 Sobreviventes de LLA (52 tratados com QT e 26 tratados com TMO) (12-17 anos)</p>	<p>Suficiência ≥ 30 ng/mL          Inadequação: 15-29 ng/mL          Deficiência: &lt;15 ng/mL            (Cromatografia líquida com espectrometria de massa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi de 64,1% (deficiência: 11,5% e inadequação: 52,6%)</li> <li>- A prevalência de HVD foi semelhante à da população geral.</li> <li>- Apenas 21% dos sobreviventes atingiram a ingestão diária de 400 UI de vitamina D.</li> <li>- A idade mais jovem, o aumento da ingestão de vitamina D autoreportada, a suplementação de vitamina D e o aumento da exposição UVB foram associados ao aumento dos níveis séricos de 25(OH)D.</li> <li>- Não houve diferenças nos níveis séricos de 25(OH)D entre os sobreviventes tratados com quimioterapia e TMO.</li> <li>- Não houve diferença significativa nos níveis séricos de 25(OH)D entre aqueles que foram submetidos a TMO e que tinham uma história de DECH crônica e os que não tinham.</li> <li>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e sexo, raça e IMC.</li> </ul>
---	---------------------------	--	---	--

<p>Sinha <i>et al.</i> (2011), Reino Unido</p>	<p>Estudo caso-controlo</p>	<p>49 doentes em tratamento ativo e 12 em acompanhamento pós-tratamento de CP (1-24 anos) e 60 controlos (0-18 anos)</p>	<p>Ótima: &gt;75 nmol/L  Suficiência: 50-75 nmol/L  Inadequação: 25-50 nmol/L  Deficiência: &lt;25 nmol/L  (Radioimunoensaio)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi 62% nos casos.</li> <li>- A deficiência de vitamina foi mais comum nos casos (21,3%) do que nos controlos (3,3%).</li> <li>- A variação sazonal (níveis menores no período de Junho a Novembro), a raça/etnia (níveis menores pelas mais pigmentadas), a idade (níveis maiores em crianças mais jovens) e o diagnóstico (níveis maiores nos controlos) foram determinantes significativos do estado de 25(OH)D nos casos, em comparação com os controlos.</li> <li>- A inadequação de vitamina D foi superior nos doentes com neoplasias hematológicas (56%) do que naqueles com tumores sólidos (28%).</li> <li>- A deficiência de vitamina D foi semelhante entre os doentes com neoplasias hematológicas e os doentes tumores sólidos.</li> <li>- Não houve diferença significativa nos níveis séricos de 25(OH)D entre os doentes em tratamento ativo e naqueles em acompanhamento pós-tratamento.</li> <li>- Nenhum doente estava a receber suplementação regular de vitamina D.</li> </ul>
--	-----------------------------	--	---	--

Bilariy <i>et al.</i> (2010), França	Estudo de coorte prospetivo	52 Sobreviventes de tumores sólidos ( $\bar{x}$ =12 anos)	Inadequação: 20–30 ng/mL Deficiência: < 20 ng/mL Deficiência severa: <10 ng/mL  (Radioimunoensaio)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prevalência de HVD foi de 83% (deficiência: 61,5%; deficiência severa: 11,5%).</li> <li>- O subgrupo com fraturas apresentava níveis de 25(OH)D significativamente maiores, em comparação com aqueles sem história de fraturas.</li> <li>- 80% de 50 sobreviventes reportaram suplementação de vitamina D (100000 UI a cada 3 meses).</li> <li>- Não se verificou um aumento significativo nas concentrações de 25(OH)D entre a avaliação inicial e a reavaliação.</li> <li>- Aquando da reavaliação, e após a suplementação para os doentes com deficiência de vitamina D, 55% de 20 sobreviventes ainda apresentavam deficiência de vitamina D.</li> <li>- Não houve correlação entre a DMO e os níveis séricos de 25(OH)D.</li> </ul>
Kelly <i>et al.</i> (2009),	Estudo transversal	21 doentes de LLA na fase de QT e 20 na	Deficiência: < 9 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os níveis médios de 25(OH)D foram de 24,6 ng/mL.</li> <li>- Os níveis médios de 1,25(OH)<sub>2</sub>D foram de 54,6 pg/mL.</li> </ul>

Estados Unidos		fase de acompanhamento (3-18 anos)	(Imunoensaio Quimioluminescente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos os doentes com baixos níveis de vitamina D eram do sexo masculino.</li> <li>- Não houve associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e raça, grupo de risco de leucemia, protocolo de tratamento, uso de radiação craniana ou história de fraturas no sexo masculino.</li> </ul>
----------------	--	------------------------------------	----------------------------------	--

Fator de conversão: 1 ng/mL 25(OH)D = 2.496 nmol/L 25(OH)D, adaptado de Saggese *et al.* (2015)<sup>(1)</sup>

