



Intoxicação de vitamina D por erro de administração: relato de caso

Vitamin D intoxication through errors in administration: a case report

Letícia Teixeira de Carvalho Vieira¹
Mariana Queiroz Batista²
Eduardo Marques da Silva³
Ricardo Alessandro Teixeira Gonsaga⁴

Resumo

A intoxicação por vitamina D merece ser destacada em geriatria devido ao consumo irregular de medicamentos. Muitos pacientes não têm manejo competente da suplementação vitamínica comparada a real prescrição, tanto na administração quanto por negligência médica. Este artigo, que tem como objetivo relatar sobre a intoxicação por essa vitamina, mostra o cenário de um casal de idosos que moravam sozinhos, dividindo as tarefas domiciliares, sendo que a esposa tinha uma mente lúcida e o marido um corpo funcionante, para que se estabelecesse a vivência. A esposa, alvo principal do relato, possuía distúrbios osteomusculares em condição de cadeirante, assim a vitamina D se fazia necessária, e se apresentou na internação com o quadro clínico de delirium. Destaca-se que essa intoxicação é importante causa de encefalopatia metabólica, o que explica o seguimento do caso. O coadjuvante foi o marido, com aparente distúrbio cognitivo leve, que modificou por conta própria a posologia da vitamina D indicada pelo médico, apesar da orientação da família. A família fazia controle da situação da saúde do casal através de ligações telefônicas semanais, conferindo se as medicações estavam sendo apropriadamente tomadas. Após investigação com novas anamneses e revisão de prontuário, ficou confirmada a intoxicação devido a um erro de quantidade de administração da droga por tempo prolongado. É de extrema importância que se tenha conhecimento sobre o quadro clínico da hipercalcemia e como manuseá-lo. Em geriatria, o diagnóstico deve ter a solução clínica somada a um cuidado especial de entender o que ocorre no cotidiano da pessoa idosa para que assim se evite novas repercussões.

Palavras-chave: Vitamina D.
Intoxicação. Hipercalcemia.

¹ Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA/FAMECA), Hospital Escola Emílio Carlos, Departamento Acadêmico. Catanduva, SP, Brasil.

² Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA/FAMECA), Hospital Escola Emílio Carlos, Departamento de Clínica Médica. Catanduva, SP, Brasil.

³ Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA/FAMECA), Hospital Escola Emílio Carlos, Departamento de Geriatria. Catanduva, SP, Brasil.

⁴ Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA/FAMECA), Hospital Escola Emílio Carlos, Departamento de Cirurgia do Trauma. Catanduva, SP, Brasil.

Abstract

Vitamin D intoxication caused by the irregular consumption of medications is a major concern in geriatric health. Due to errors in administering such vitamins and medical malpractice, many patients lack the proper management of vitamin supplementation, considering what is actually prescribed. The present study, which aims to report on intoxication by this vitamin, describes an elderly couple who lived alone and divided their household tasks. The wife, who is the main focus of the report, was lucid but suffered musculoskeletal disorders and used a wheelchair, while the husband could function physically. The wife was hospitalized with a clinical profile of delirium. Intoxication is a major cause of metabolic encephalopathy, which explains how the case developed. The co-adjuvant was the husband, who suffered apparent mild cognitive impairment, and modified the doctor's dosage of vitamin D alone, contradicting the guidance of the family. The family monitored the health status of the couple through weekly telephone calls to check if their medications were being taken properly. After investigation with new anamneses and a review of medical records, intoxication was confirmed due to an error in the amount of the drug administered over a prolonged period. It is extremely important to be aware of the clinical profile of hypercalcemia and how to treat the same. In geriatrics, diagnosis should involve both clinical treatment and special care to understand the daily routine of elderly persons in order to avoid further repercussions.

Keywords: Vitamin D.
Intoxication. Hypercalcemia.

INTRODUÇÃO

O Brasil tem experimentado um aumento na expectativa de vida populacional, o que tem contribuído para a maior incidência dos agravos decorrentes da senescência e senilidade. Os distúrbios hidroeletrólíticos envolvendo o cálcio, importante exemplo dessas ocorrências, frequentemente são causados por excesso ou insuficiência de ingestão e absorção de vitamina D¹.

Quando em falta, a suplementação de vitamina D visa evitar e tratar enfermidades como osteomalácia, osteopenia e osteoporose, além de hiperparatireoidismo secundário, condições envolvidas no aumento da morbimortalidade nessa faixa etária².

Neste âmbito, evidenciamos casos de intoxicação por vitamina D associados a doses diárias elevadas por erros de formulações, prescrições ou administração, como no caso deste artigo.

A hipervitaminose D tem sido uma rara causa de hipercalcemia e injúria renal. Entretanto, é possível que venham a ser mais prevalentes altas doses de vitamina D2 (ergocalciferol) ou vitamina D3 (colecalfiferol) tanto prescritas quanto em administração exagerada³.

As vitaminas lipossolúveis são salvadoras em níveis fisiológicos e perigosas quando em excesso. Para muitas pessoas, a palavra “vitamina” indica algo benéfico e essencial, não potencialmente tóxico⁴.

Assim, diz-se que mais de um terço da população dos Estados Unidos usa dieta com suplementos. Contudo, há dados de que mais de 50% dos estadunidenses usam dietas com suplementos, e muitas delas possuem mais de um tipo de suplemento. Entre 60-70% dos pacientes falham em comunicar o uso desses suplementos para seus médicos⁵. A investigação clínica que se faz até a conclusão de diagnóstico por intoxicação muitas vezes é falha e prolongada. O caso que segue mostra a importância do conhecimento acerca das propriedades do cálcio no organismo e suas repercussões. Quadros de delirium merecem destaque por consequência de encefalopatia metabólica⁶, tal qual ocorreu com a paciente.

Em geriatria, a anamnese detalhada pode ser a chave para muitas condições, ressaltando a importância da abordagem integrada ao idoso, abrangendo desde a descoberta do cotidiano do paciente até o tratamento adequado para doenças específicas⁷.

Neste cenário, também devem ser esclarecidas questões sobre cuidadores: até que ponto são necessários ou dispensáveis e se seguem ordens

da família e médicos corretamente. O objetivo do estudo é relatar um caso de intoxicação por vitamina D por erro de administração, bem como discutir a possibilidades de efeitos adversos atribuíveis ao manejo desse medicamento.

MÉTODO

A iniciativa do projeto teve como base o aumento de prescrições visando reposição de vitaminas notado em ambulatório de geriatria local, tal como em nossa internação, a qual a maioria dos pacientes usufruem de fórmulas contendo colecalciferol. Evidenciando essa particularidade, começamos a estudar o fenômeno do aumento nas suplementações e achamos artigos como que descreveram não só aumento nas publicações científicas sobre vitamina D em mais de 250%, mas também, desde 2008, o aumento nas prescrições da atenção primária na Inglaterra em 8.000% e aumento de 5000% em custos². Neste caso relatado em específico, a equipe que descreveu não teve contato com a paciente, que já havia falecido há três anos. Todos os dados foram obtidos mediante a revisão de prontuário, entrevistas com familiares após a morte da mesma e com o médico geriatra responsável pela paciente durante as internações.

Primeiramente, obtivemos autorização dos familiares da paciente para obtenção de informações *post mortem* e coleta de dados para trabalho científico. O médico do caso entrou em contato por telefone com um dos filhos da paciente e explicou o interesse em relatar o episódio ocorrido, explicando que em nenhum momento ninguém seria identificado, e assim obteve o consentimento. Em seguida, foi feita a revisão de prontuário obtido em hospital escola da rede pública do sistema de saúde, no município de Catanduva, São Paulo, Brasil.

Posteriormente, médico responsável pelo caso assinou um Termo de Consentimento para viabilidade deste trabalho, além de nos auxiliar com entrevistas sobre o decorrer do caso na época em que de fato ocorreu, fizemos reuniões durante a produção do trabalho para esclarecer corretamente como tinha sido o andamento dos atendimentos e internações, analisando sempre o prontuário.

Este trabalho obteve a autorização do Comitê de Ética e Pesquisa das Faculdades Integradas Padre

Albino (Número do Parecer: 1.644.191), conforme a resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Paciente do gênero feminino de 84 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidemia, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca congestiva, portadora de marcapasso, doença coronariana com infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença renal crônica não dialítica e osteoartrose de coluna e quadril.

Internada em janeiro de 2013 por mudança de comportamento para agressivo e confusão mental há 15 dias, associado a dores em todo o corpo, náuseas, vômitos e inapetência.

Os familiares acompanhantes, compostos pelo marido e nora, trouxeram consigo ao pronto socorro receita médica da paciente que constavam os medicamentos mostrados em quadro 1.

Ao exame físico inicial, encontramos: peso 83kg, altura 1,55m, pressão arterial 140x90 mmHg, frequência cardíaca 85bpm e hemiparesia leve prévia à direita.

Sobre os exames feitos em seguida, pediu-se eletrocardiograma para descartar possibilidade de novo episódio de infarto agudo do miocárdio e radiografia de tórax para checar alterações pulmonares, não sendo achado nenhum sinal patológico agudo em ambos. A tomografia de crânio para investigação da confusão mental evidenciou lesão de aspecto sequelar na ínsula esquerda, calcificações fisiológicas dos núcleos da base, porém sem outras alterações.

Os exames bioquímicos pedidos foram referentes às hipóteses diagnósticas de infecção, distúrbios hidroeletrólíticos e, principalmente, delirium. Sendo assim, no primeiro dia de internação foi pedido hemograma completo, urina 1, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, ureia e creatinina para verificar a função renal e atividade de doença renal crônica e transaminases para verificar função hepática pelo uso de muitos medicamentos diariamente.

Estes primeiros exames apresentaram os resultados mostrados em quadro 2.

Quadro 1. Medicações de uso diário, dose e posologia. Catanduva, SP, 2013.

Medicação	Dose	Quantidade (comprimido)	Horário
Levotiroxina	50 µg	1	Manhã
Omeprazol	20 mg	1	Manhã
Losartana	25 mg	½	Manhã
Furosemida	40 mg	½	Manhã
Venlafaxina	37,5 mg	1	Após café
AAS	100 mg	1	Após almoço
Flunitrazepan	2 mg	½	Noite
Sinvastatina	20 mg	1	Noite
Complexo 46	-	2	Noite
Amitriptilina	75 mg	1	Noite
Alendronato	70 mg	1	1x semana
Metoprolol	25 mg	1	12/12h
Vitamina D	7000 U	1 cápsula	1x semana

Fonte: Enfermaria de geriatria de hospital serviço público de saúde, Catanduva, SP, 2013.

Quadro 2. Exames, resultados e valores de referência. Catanduva, SP, 2013.

Exames	Resultados	Referência	
Hemograma	Hemoglobina	12,1 g/dL	13-16 g/dL
	Hematócrito	37,2%	36-46%
	Leucócitos	10.600/mm ³	4.000-10.000/mL
	Basófilos	4%	0-2%
	Neutrófilos	68%	45-75%
	Eosinófilos	0	0-5%
	Linfócitos	22%	22-40%
	Plaquetas	382.000/mm ³	130.000-370.000/mm ³
Sódio	136 mEq/l	135-145 mmol/L	
Potássio	4,2 mEq/l	3,5-5,5 mmol/L	
Ureia	68 mg/dl	16-40 mg/dL	
Creatinina	2,3 mg/dl	0,6-1,2 mg/dL	
Urina I	Normal	Normal	
Cálcio Iônico	1,98 mEq/l	1,17 a 1,32 mEq/l	
Cálcio Total	16,8 mg/dl	8,5-10,2 mg/dL	
Fósforo	3,6 mg/dl	2,5-4,8 mg/dL	
Magnésio	1,6 mg/dl	1,9-2,5 mg/dl	
Transaminase glutâmico oxalacética	21 U/L	5-40 U/L	
Transaminase glutâmico pirúvica	17 U/L	7-56 U/L	

Fonte: Enfermaria de geriatria de hospital serviço público de saúde, Catanduva, SP, 2013.

Houve sinais leves de infecção em hemograma, ureia e creatinina esperadamente elevadas pela condição renal da paciente, e o mais interessante do quadro, a presença de hipercalcemia e hipocalemia.

Foram iniciadas medidas com hidratação parenteral com soro fisiológico 0,9% 1.000ml a cada 12 horas. Pela hipercalcemia, foi feito furosemida 40mg intravenoso a cada 12 horas, hidrocortisona 100mg intravenosa a cada oito horas e calcitonina nasal a cada 12 horas. As medidas para hipocalemia se basearam na reposição endovenosa de cloreto de potássio 19,1%.

No segundo dia de internação, ainda sem saber a causa dos distúrbios do potássio e cálcio, foi realizada nova coleta de sangue com os mesmos exames de controle, porém desta vez com dosagem de paratormônio (PTH) e 25OH Vitamina D por suspeita de mau funcionamento dos rins. O resultado mostrou PTH 15pg/ml (referência 15-65pg/ml), inapropriadamente “normal” em vigência de hipercalcemia, e vitamina D 160ng/ml (referência 30-100ng/ml), confirmando o quadro de intoxicação pela vitamina e excluindo-se hiperparatireoidismo.

No oitavo dia de tratamento sem resposta à terapia, foi iniciado pamidronato 60mg por dois dias com evidente melhora dos níveis de cálcio iônico para o valor de 1,66mEq/l, em conjunto com a terapia inicial. Manteve-se a hiperhidratação e o diurético por mais seis dias com redução da dose e posologia gradualmente até normalização dos níveis séricos do cálcio ionizável. Paciente teve alta após 14 dias de internação, com a hipótese diagnóstica de hipervitaminose D, sendo suspensa a reposição.

Três meses após a alta, a paciente retornou ao pronto socorro com as mesmas queixas, com a concentração sérica de cálcio aumentada novamente com o valor de 1,90mEq/l. Com a chegada dos exames subsequentes notou-se o PTH abaixo da normalidade e a vitamina D elevada para patamares acima da capacidade de aferição do método.

Como o medicamento fora suspenso na primeira internação, os familiares foram convocados para nova anamnese. A conversa com a família durou aproximadamente 40 minutos para saber as possibilidades por trás do quadro clínico, e, assim, descobriu-se que o casal de idosos morava sozinho,

recebendo a visita quinzenal da família a qual organizava os remédios em tabelas e calendários.

Na anamnese, viu-se que o marido da paciente, de 90 anos, era responsável por administrar os remédios à esposa, porém aparentava não se iterar totalmente da situação, parecendo apresentar deficit cognitivo leve por se distrair facilmente e não entender a gravidade do caso. Ficou ilustrado pela família que o marido fazia papel de “corpo funcionante” e a esposa papel de “mente lúcida” para conseguirem viver juntos sem auxiliares, dividindo as tarefas domésticas.

Foi pedido que os filhos trouxessem o calendário dos remédios e as embalagens para verificação no dia seguinte. Percebeu-se que a vitamina D não estava em nenhum dos dias da semana e foi perguntado o motivo. Os filhos explicaram que como a prescrição era só uma vez por semana, ligavam aos sábados para que o marido pegasse do frasco de vitaminas e administrasse, antes de o medicamento ser suspenso na primeira internação.

Neste momento, o marido relatou que achava a esposa fraca demais e decidiu continuar administrando a vitamina todos os dias para “fortalecê-la”, como já havia fazendo há dois anos, supondo que ela melhoraria, mesmo após a suspensão três meses antes.

A paciente fez uso de um comprimido de 7.000 UI de vitamina D por dia, por dois anos, enquanto a indicação era de um comprimido por semana. O marido de 90 anos manteve essa situação prolongada, fazendo com que fosse irreversível o quadro de hipercalcemia da paciente ao chegar na internação. A paciente evoluiu a óbito dois dias após a segunda internação, em quadro de sepsse respiratória.

DISCUSSÃO

Os sintomas da intoxicação grave por vitamina D são evidenciados, principalmente, com hipercalcemia, alterações do metabolismo ósseo e perturbações nas quantidades de fósforo e cálcio no soro⁸.

Há poucos relatos anteriores na literatura, uma vez que a hipercalcemia sugere outras hipóteses diagnósticas. Tende-se a associar esse estado a hiperparatireoidismo primário, mieloma múltiplo ou a outras neoplasias. O diagnóstico de

intoxicação por vitamina D não é habitual diante de casos de hipercalcemia, por ser infrequente, principalmente antes do advento da suplementação dessa vitamina. Nos últimos tempos, o número de casos relatados vem aumentando, pois essa vitamina tem sido mais prescrita em razão do tratamento da hipovitaminose D⁹.

O cálcio é essencial para processos intrínsecos ao corpo humano, como potenciais de ação e formação óssea. As concentrações no soro flutuam através da regulação de três principais sítios responsáveis pelo transporte e estoque de cálcio: intestino, rim e ossos. Baixo nível sérico de vitamina D é um fator de risco bem conhecido para doenças osteoporóticas e tem sido associado à ocorrência de uma variedade de outras doenças crônicas comuns, como hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, vários tipos de câncer, infecções e vários quadros autoimunes¹⁰.

Revisões recentes concluíram que a suplementação de vitamina D3 poderia prevenir uma série de óbitos prematuros, porém ainda é preciso mais estudos que avaliem qual seria o abastecimento necessário da vitamina para baixar níveis de mortalidade¹⁰. Tratamento com vitaminas com doses muito altas de colecalciferol deve ser evitado, mas em baixa dose diariamente, semanalmente ou mensal é bem tolerada¹¹.

Para estar em normalidade, os níveis séricos de cálcio total são mantidos entre 8,8 e 10,4mg/d. A hipercalcemia ocorre quando há desequilíbrio entre cálcio absorvido excreção de através do rim e a sua deposição no osso¹.

Os sintomas clínicos da hipercalcemia incluem anorexia, náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, constipação, fraqueza e alterações no estado mental e os casos podem ser fatais. O paciente pode desenvolver problemas cognitivos, entrar em coma, também podendo ocorrer arritmias cardíacas e insuficiência renal. Há relatos recentes na literatura de complicações potencialmente fatais de toxicidade de vitamina D com hipercalcemia grave e insuficiência renal devido a erros na fabricação e rotulagem de suplemento¹². Todos os anos, uma em cada três pessoas com 65 anos ou mais experimenta pelo menos uma queda, com 9% das quedas levando a uma visita à sala de emergência e 5-6% resultando em uma fratura. As doses de 700 UI a 1.000 UI de vitamina D suplementar por dia podem reduzir quedas em 19% ou em até 26% com

vitamina D3. Este benefício foi significativo dentro de dois a cinco meses de tratamento e prolongou-se além de 12 meses de tratamento¹³.

A dose tóxica de vitamina D estimada deve ser maior que 100.000UI por dia, durante um período de pelo menos um mês⁹. No presente relato, a dose utilizada era mais que o dobro da recomendada, e tal situação se estabeleceu por dois anos.

Com a intensa propaganda diária veiculada na mídia com o objetivo de vender produtos à base de polivitamínicos e microelementos que, supostamente, melhorariam o desempenho físico e mental, as intoxicações por essas substâncias passaram a ser um considerável risco para os pacientes. Descobertas sustentam a recomendação mais recente de que pessoas de 65 anos de idade ou mais devem receber por volta de 800 UI de vitamina D por dia. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de que uma ingestão de suplementos de cálcio de 1.000mg por dia ou mais, combinada com alta dose de vitamina D (≥ 800 UI por dia) pode ser prejudicial¹⁴.

Em síntese, níveis de vitamina D bem equilibrados são essenciais para manter a integridade estrutural dos ossos e outros processos da homeostasia do corpo humano¹⁵. É necessária uma atenção reforçada à integridade da saúde ao idoso, tendo em vista todas as variáveis que podem interferir entre o diagnóstico e o tratamento adequado. A exemplo desse caso, a variável importante foi o cuidador, o qual interferiu com boas intenções, porém trouxe malefícios irreversíveis para a paciente. A comunicação deve ser sempre muito bem estabelecida.

Mesmo sendo evidenciado o diagnóstico do caso, o presente estudo apresenta como limitações o fato da paciente já ter falecido há alguns anos desta publicação, impossibilitando a equipe de obter informações adicionais, bem como depender de entrevistas retrospectivas do caso antigo.

CONCLUSÃO

O objetivo do presente estudo foi relatar um caso de dosagem exagerada de vitamina D por erro de administração por parte do cuidador e, assim, alertar médicos, pacientes e familiares sobre os riscos envolvendo o manejo dessa suplementação.

A reposição de vitamina D deve ser controlada minuciosamente, em especial nos casos de geriatria, por seu potencial risco de intoxicação. A monitoração adequada é papel do paciente, da família e da equipe médica.

Com o aumento do uso desse medicamento, junto ao envelhecimento da população, a hipercalcemia tem se tornado cada vez mais um quadro comum para os atendentes da clínica médica no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Copês RM, Zorzo P, Premaor MO. Hipercalcemia: avaliação e princípios do tratamento. Rev AMRIGS [Internet]. 2013 [acesso em 14 abr. 2016];57(4):328-34. Disponível em: http://www.amrigs.org.br/revista/57-04/0000222859-13_1237_Revista%20AMRIGS.pdf
2. Davies JS, Poole CD, Feldschreiber P. The medico-legal aspects of prescribing vitamin D. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(6):1257-63.
3. Bell DA, Crooke MJ, Hay N, Glendenning P. Prolonged vitamin D intoxication: presentation, pathogenesis and progress. Intern Med J. 2013;43(10):1148-50.
4. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. N Engl J Med. 2001;345(1):66-7.
5. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3603-8.
6. Martínez ADH, Torràs MV, Jiménez MCM, Larriva MCM, Puerta MJM, Garcia GM, et al. Encefalopatía metabólica secundaria a intoxicación por vitamina D. Nutr Hosp [Internet]. 2015 [acesso em 02 fev. 2017];31(3):1449-51. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5053053>
7. Garg S, Sabri D, Kanji J, Rakkar PS, Lee Y, Naidoo N, et al. Evaluation of vitamin D medicines and dietary supplements and the physicochemical analysis of selected formulations. J Nutr Health Aging. 2013;17(2):158-61.
8. Su Z, Narla SN, Zhu Y. 25-Hydroxyvitamin D: Analysis and clinical application. Clin Chim Acta. 2014;433:200-5.
9. Marins TA, Galvão TFG, Korkes F, Malerbi DA, Ganc AJ, Korn D, et al. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2014 [acesso em 02 fev. 2017];12(2):242-4. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082014000200242&script=sci_arttext&tlng=pt
10. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Perna L, Müller H, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. Am J Clin Nutr. 2013;97(4):782-93.
11. Glendenning P, Inderjeeth CA. Controversy and consensus regarding vitamin D: recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016;53(1):13-28.
12. Khadgawat R, Ramot R, Chacko KM, Marwaha RK. Disparity in cholecalciferol content of commercial preparations available in India. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2013 [acesso em 05 mar. 2017];17(6):1100-3. Disponível em: <http://www.ijem.in/article.asp?issn=2230-8210;year=2013;volume=17;issue=6;spage=1100;epage=1103;aulast=Khadgawat>
13. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ [Internet]. 2009 [acesso em 05 mar. 2017];339:1-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.b3692>
14. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med [Internet]. 2012 [acesso em 10 mar. 2017];367:40-49. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1109617#t=article>
15. Busse B, Bale HA, Zimmermann EA, Panganiban B, Barth HD, Carriero A, et al. Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone, increasing the risk of fracture. Sci Transl Med. 2013;5(193):1-12.

Recebido: 21/07/2017

Revisado: 12/10/2017

Aprovado: 09/01/2018

