



REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme: uma revisão integrativa



Jacqueline Faria de Oliveira, Natália Gomes Vicente,
Juliana Pereira Pontes Santos e Virgínia Resende Silva Weffort*

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

Recebido em 12 de maio de 2014; aceito em 23 de setembro de 2014
Disponível na Internet em 10 de junho de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Vitamina D;
Deficiência
de vitamina D;
Anemia falciforme;
Criança;
Adolescente

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura sobre a frequência da deficiência de vitamina D e suas consequências em crianças e adolescentes com anemia falciforme.

Fontes de dados: O levantamento bibliográfico foi feito nas bases bibliográficas Medline, U.S. National Library of Medicine e National Institutes of Health (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Cochrane. Os descritores foram selecionados com o uso do Medical Heading Terms (MeSH): "Vitamin D" OU "Vitamin D deficiency" E "anemia, sickle cell" E "child" E "adolescent". A busca limitou-se aos artigos em inglês, espanhol e português, com data de publicação até abril de 2014.

Síntese dos dados: Foram selecionados 11 estudos, entre os 18 encontrados. A pesquisa revelou que os níveis séricos de vitamina D em crianças e/ou adolescentes com anemia falciforme encontram-se baixos em seis de 11 artigos analisados. Essa frequência de deficiência de vitamina D em pacientes com anemia falciforme excede a do grupo de comparação saudável. A baixa ingestão de vitamina D, a sazonalidade, a exposição solar, o metabolismo aumentado próprio da hemoglobinopatia e o aumento da idade são fatores associados à deficiência. Houve associação entre deficiência significativa de vitamina D e fraqueza óssea e crises dolorosas. Há correlação positiva entre aumento dos níveis de vitamina D por meio da suplementação e a capacidade funcional física.

Conclusões: A deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme é prevalente e necessita de mais estudos para evidenciar a sua relação com comorbidades e possíveis benefícios da suplementação da vitamina D.

© 2015 Associação de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: weffort@mednet.com.br (V.R.S. Weffort).

KEYWORDS

Vitamin D;
Vitamin D deficiency;
Sickle cell anemia;
Child;
Adolescent

Vitamin D in children and adolescents with sickle cell disease: an integrative review**Abstract**

Objective: To review the literature about the prevalence of vitamin D deficiency and its consequences in children and adolescents with sickle-cell disease.

Data sources: The literature survey was performed through the bibliographic databases Medline; U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), and the Cochrane Library. The keywords were selected using Medical Heading Terms (MeSH): "Vitamin D" OR "Vitamin D deficiency" AND "Anemia, Sickle Cell" AND "Child" AND "Adolescent". The search was limited to articles in English, Spanish and Portuguese, published until April 2014.

Data synthesis: Eleven articles were selected among the 18 found. In 6 of the 11 studies, serum levels of vitamin D in children and/or adolescents with sickle-cell anemia were low. The prevalence of vitamin D deficiency in patients with sickle-cell anemia exceeded that of the comparison group. The low intake of vitamin D, seasonality, exposure to sun, increased metabolism associated with the hemoglobinopathy, and age increase were factors associated with the deficiency. There was an association between a significant vitamin D deficiency and bone weakness and painful crises. There was a positive correlation between increased levels of vitamin D by supplementation and functional, physical capacity.

Conclusions: The vitamin D deficiency in children and adolescents with sickle-cell disease is prevalent and requires further studies to demonstrate its association with comorbidities and possible benefits of vitamin D supplementation.

© 2015 Associação de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A doença falciforme é causada por uma mutação decorrente de uma troca de bases nitrogenadas no sexto códon do gene da beta-globulina da hemoglobina e gera uma hemoglobina anormal denominada hemoglobina S (HbS).¹ As manifestações da doença falciforme são consequência da presença da HbS, cujas moléculas se organizam em feixes poliméricos quando desoxigenadas e conferem à hemácia uma conformação alongada e rígida, determinada "hemácia em foice".² Após o processo de falcização, a hemácia passa a apresentar alteração das proteínas de membrana e aumento da expressão de moléculas de adesão que, consequentemente, levam à adesão das hemácias ao endotélio. Esse processo desencadeia um fenômeno inflamatório, ativação da coagulação, hipóxia, isquemia e infarto local, além de redução da sobrevivência da hemácia.² A doença falciforme é uma das enfermidades genéticas mais frequentes no Brasil e no mundo.³ A hemólise crônica, a anemia e os fenômenos vaso-oclusivos, que ocorrem nos portadores da doença, são fatores desencadeantes de um metabolismo acelerado e esse processo faz com que o paciente com anemia falciforme tenha a taxa metabólica basal 20% maior do que da população normal.^{1,4} Entretanto, não há registros de metodologias e equações para se estimar o gasto energético em crianças com anemia falciforme.⁵

Crianças com anemia falciforme têm um maior risco de desenvolver deficiências nutricionais devido à redução de apetite,⁶ à ingestão alimentar pobre em nutrientes⁷ e às intercorrências infecciosas, o que demanda uma maior atenção por parte dos profissionais da saúde. Dentre as vitaminas, a D deve ser avaliada cuidadosamente em crianças

com anemia falciforme. Isso se deve à alta concentração de melanina na pele, aos baixos níveis de atividade física⁸ e à baixa ingestão alimentar.^{7,9} Crianças com anemia falciforme têm maior chance de desenvolver deficiência de vitamina D quando comparadas com os controles saudáveis.¹⁰ O cálcio e a vitamina D são importantes no metabolismo ósseo e a baixa ingestão de cálcio leva a uma redução do pico de massa óssea ideal na criança e no adolescente com anemia falciforme e determina uma falha de crescimento.¹¹ A deficiência de vitamina D, por sua vez, está relacionada ao aumento de infecções respiratórias, à fraqueza muscular e ao aumento do risco de quedas e microlesões.¹² Além disso, em crianças com anemia falciforme, cujos ossos são afetados por infartos, osteoporose e osteonecrose, a deficiência de vitamina D pode piorar a condição óssea.¹³

Em vista disto, este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão integrativa da literatura para analisar a frequência da deficiência de vitamina D e suas consequências em crianças e adolescentes com anemia falciforme.

Revisão da literatura

Para o levantamento da literatura, foram feitas buscas de dados nas bases bibliográficas Medline, U.S. National Library of Medicine and the National Institute Health (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e na Biblioteca Cochrane. Para compor a estratégia de busca, o descritores foram selecionados com o uso do Medical Subject Heading Terms (MeSH). Esses termos foram usados na busca na base de dados Medline e, posteriormente, adaptados e traduzidos para espanhol e português

para a busca nas outras bases de dados. Foram usados os seguintes descritores: "Vitamin D" OU "Vitamin D deficiency" E "Anemia, Sickle Cell" E "Child" E "Adolescent".

Os critérios de inclusão definidos para a seleção foram artigos publicados em inglês, português e espanhol, com população do estudo referente à faixa de crianças e adolescentes até 18 anos com diagnóstico de doença falciforme. Os critérios de exclusão foram estudos com animais, estudos com seres humanos que não contemplaram a faixa etária determinada e que não tivessem associação com a anemia falciforme. Não foi considerado limite temporal para a busca bibliográfica. A busca das referências foi feita de dezembro de 2013 a abril de 2014.

Para eliminar a duplicidade de artigos, os documentos foram ordenados por títulos e autores e foram excluídos os que apareceram mais de uma vez. Para a seleção dos estudos, foi feita uma revisão dos títulos e resumos. Após a primeira revisão foram selecionados 18 artigos: dois da base de dados da Biblioteca Cochrane, 15 da PubMed e um do banco de dados Lilacs. Após a seleção inicial, foi feita uma nova avaliação dos textos na íntegra, que resultou na exclusão de sete artigos. Esses artigos foram excluídos por não contemplar a faixa etária descrita nos critérios de inclusão. No fim da avaliação, foram selecionados um artigo da base de dados Cochrane e 10 da base de dados PubMed.

Os estudos foram catalogados na planilha do Microsoft Office Excel 2007®, com registros de informações sobre título, autores, periódico, ano de publicação, objetivo, desenho do estudo, população, nível de evidência, principais resultados e conclusões do estudo. Os trabalhos desenvolvidos tiveram seus protocolos experimentais aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa das respectivas instituições. Por se tratar de revisão e atualização sobre o tema, o presente estudo não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

A hierarquização em nível de evidência supracitada foi feita de acordo com a metodologia de classificação segundo delineamento da pesquisa, que categoriza os estudos em sete níveis.^{14,15} No primeiro nível, as evidências são provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os relevantes ensaios clínicos randomizados controlados; no nível 2, provenientes de pelo menos um ensaio clínico randomizado, controlado e bem delineado; nível 3, as evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados, sem randomização; nível 4, evidências resultantes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados; nível 5, resultados de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível 6, evidências derivadas de estudo descritivo ou qualitativo; e nível 7, evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas.

A amostra final desta revisão foi composta por 11 artigos, cujas representações estão dispostas na [tabela 1](#).

Discussão

Níveis séricos de vitamina D e anemia falciforme

Nos estudos selecionados, a deficiência de vitamina D foi tratada como objeto de investigação primário ou secundário, quando associada ao assunto principal em estudo. Segundo o Dietary Reference Intakes, há deficiência de vitamina D

quando a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D é menor do que 11ng/mL.¹¹

Sete dos nove artigos analisaram os níveis séricos de vitamina D em crianças e/ou adolescentes com anemia falciforme e evidenciaram deficiência desse nutriente.^{9,16-21} Jackson et al., em coorte de crianças na qual dosou a vitamina D, detectaram que 96,4% contavam com deficiência de vitamina D e, desses, 64% apresentavam deficiência grave (<10ng/mL); 1,4% dosagem insuficiente e apenas três crianças (2,2%) tinham níveis séricos adequados.¹⁶ Van der Dijs et al. observaram que, quando comparados com os controles saudáveis, pacientes com anemia falciforme apresentaram menores concentrações séricas de cálcio. Esses níveis, entretanto, não estavam abaixo do valor de referência. No mesmo estudo, não houve diferença entre os grupos quanto às concentrações de fosfato, paratormônio e vitamina D.²² Porém, outros estudos demonstraram que a frequência de baixos níveis séricos de vitamina D no grupo com anemia falciforme excedia a frequência no grupo de comparação saudável.^{9,10}

Devido à participação da radiação solar no metabolismo da vitamina D, um estudo da revisão avaliou as variações sazonais e demonstrou maiores níveis séricos de vitamina D nas estações do ano com temperaturas mais altas, primavera e verão.^{9,16} Em outro estudo, entretanto, essa variação não foi demonstrada.¹⁸

Outro fator determinante para a adequação dos níveis séricos de vitamina D e cálcio é a ingestão alimentar adequada. Na doença falciforme as necessidades nutricionais são maiores, devido ao maior requerimento de energia.¹⁰ Estudos que avaliaram a ingestão alimentar de sujeitos que apresentaram deficiência de vitamina D demonstraram que o consumo alimentar da vitamina não é adequado.^{9,10} O consumo de vitamina D se apresentou abaixo dos valores recomendados de 200 UI (5mg/dia).^{9,11} O baixo consumo de leite, fonte de cálcio e vitamina D, tende a declinar com a idade e levar a nível sérico de vitamina cada vez mais baixo com o decorrer da idade.⁹

A diferença no decorrer da idade também foi demonstrada por Garrido et al., que relataram níveis séricos de vitamina D em crianças menores do que cinco anos, mas nas crianças com idade maior do que cinco anos, essa deficiência se mostrou ainda mais acentuada. Nenhuma criança maior do que cinco anos apresentou níveis aceitáveis de vitamina D.¹⁸ Tais resultados são paralelos ao de outro estudo que mostrou correlação inversa entre os níveis de vitamina D e a idade, ou seja, quanto maior a idade, menores os níveis de vitamina D. Neste estudo, os níveis séricos de osteocalcina foram menores do que os valores encontrados em crianças saudáveis, o que pode ser uma consequência da deficiência de vitamina D.²⁰ A osteocalcina, que participa da mineralização óssea, é sintetizada pelos osteoblastos e sua indução ocorre pela vitamina D3. Os níveis de osteocalcina são maiores durante a infância e seu pico ocorre durante a puberdade.²³ Esse fato pode explicar essa correlação inversa, já que quanto maior a idade, maior a produção de osteocalcina.

Níveis séricos de vitamina D e comorbidades

Alguns estudos selecionados trabalharam com a relação da deficiência de vitamina D com comorbidades apresentadas

Tabela 1 Síntese dos artigos selecionados para revisão: anemia falciforme e vitamina D

Referência	Nível de evidência	Amostra (n)	Conclusão
Osunkwo et al., 2012 ²⁷	2	46	Os resultados sugerem benefício potencial da suplementação da vitamina D na redução do número de dias com dor na doença falciforme
Shams et al., 2014 ²⁸	2	58	A administração de vitamina D esteve associada com menores necessidades de analgesia pós-operatória e complicações pós-operatórias
Jackson et al., 2012 ¹⁶	6	139	Os baixos níveis de vitamina D estavam associados à função pulmonar, mas não tiveram associação com crises algicas e síndrome torácica aguda
Osunkwo et al., 2011 ¹⁷	6	53	Pacientes com doença falciforme têm uma tendência à deficiência de vitamina D e a pesquisa sugere ligação entre a deficiência de vitamina D e fragilidade óssea
Garrido et al., 2012 ¹⁸	6	78	Deficiência de Vitamina D foi prevalente em crianças com doença falciforme de Madrid
Van der Dijks et al., 1997 ²²	6	18	O nível de vitamina D em pacientes com anemia falciforme de Curaçao é adequado
Chapelon, et al., 2009 ¹⁹	6	53	Uma leve diminuição da densidade mineral óssea, sem relação com hipovitaminose D, foi encontrada em crianças com anemia falciforme. Iniciou-se na puberdade e foi mais marcante entre mulheres
Buisson et al., 2004 ⁹	6	65	Baixos níveis séricos de vitamina D tiveram alta prevalência em crianças com anemia falciforme e estavam associados às variações sazonais e dieta
Rovner et al., 2008 ¹⁰	6	150	O risco de indivíduos com anemia falciforme apresentarem deficiência de vitamina D foi 5,3 vezes maior do que dos sujeitos saudáveis
Lal et al., 2006 ²⁰	6	25	Crianças com manifestações graves de doença falciforme apresentam baixa densidade óssea, bem com dieta pobre em cálcio e vitamina D. A deficiência de vitamina D foi maior em pacientes cujos pesos e/ou altura estavam abaixo da média
Ozen et al., 2013 ²¹	6	50	Os resultados sugerem benefício potencial da suplementação da vitamina D na redução do número de dias com dor na doença falciforme

por pacientes com anemia falciforme.^{9,16,17,20,21,24} Jackson et al., em estudo retrospectivo, visaram a avaliar a associação da deficiência de vitamina D com crises dolorosas e crises de asma em crianças com anemia falciforme. Apesar de a deficiência de vitamina D ser prevalente na população, o estudo não encontrou associação estatística entre a deficiência de vitamina D com o número de crises dolorosas e de asma.¹⁶ Osunkwo et al. analisaram 53 crianças e adolescentes com anemia falciforme, dos quais 32% apresentavam dor crônica e 42%, fragilidade óssea. Foi observada a associação entre a deficiência significativa de vitamina D e as crises dolorosas. O mesmo estudo também encontrou associação entre os baixos níveis de vitamina e a fraqueza óssea.¹⁷

Na anemia falciforme, o osso pode ser afetado por microinfartos, osteopenia, osteonecrose, osteoporose e osteomielite.²⁵ Os fatores de risco para a ocorrência de

osteopenia na doença falciforme incluem a puberdade atrasada e a baixa competência do pico do metabolismo de massa óssea, os microinfartos resultantes de eventos vaso-occlusivos, a dor crônica com imobilização e a deficiência de cálcio, vitamina D e outros nutrientes.^{20,26}

Baixos níveis de vitamina D estão associados com a redução da aquisição de minerais pelo osso.^{9,24} Lal et al. observaram déficit significativos de densidade óssea na extremidade proximal do fêmur e coluna lombar em crianças com manifestações graves da anemia falciforme. Não houve correlação entre a ingestão de cálcio ou vitamina D e a densidade óssea. No mesmo estudo, entretanto, houve forte correlação negativa entre os valores de vitamina D e níveis séricos de fosfatase alcalina, o que sugere que a vitamina D afetou significativamente o metabolismo ósseo nos pacientes deste estudo.²⁰ No estudo de Ozen et al. foi observada

ingestão insuficiente de vitamina D mais expressiva entre os pacientes que apresentavam osteopenia e osteoporose, quando comparados com aqueles sem alteração, o que demonstra a importância da ingestão adequada de vitamina D para a prevenção dessas comorbidades.²¹

Suplementação de vitamina D

Existem poucos estudos que tratam da suplementação de vitamina D em crianças e adolescentes com anemia falciforme. Em nossa revisão foram encontrados apenas três. O estudo de Garrido et al., que avaliou o status de vitamina D em crianças com anemia falciforme da Espanha, observou que os níveis de vitamina D em crianças menores do que um ano estavam abaixo dos níveis adequados, apesar da sua reposição. A reposição de vitamina D, nessa situação, promoveu uma estabilização da deficiência de vitamina e não permitiu o desenvolvimento de deficiência mais grave.¹⁸

Osunkwo et al., em estudo piloto e ensaio clínico randomizado, analisaram a suplementação com 500mg de cálcio e 200UI de vitamina D por seis meses em 46 sujeitos de sete a 21 anos com anemia falciforme. Os pacientes, previamente diagnosticados com deficiência de vitamina D pela dosagem sérica de 25-Hidroxivitamina D, foram randomicamente sorteados para receber a suplementação de cálcio e vitamina D ou placebo. Durante o estudo, foi feito o registro de crises dolorosas e a avaliação dos escores de qualidade de vida do âmbito físico, para os quais foram atribuídas notas em relação ao desempenho do paciente para fazer atividades corriqueiras. Os resultados demonstraram uma correlação inversa entre os níveis de vitamina D e a incidência de dor e demonstraram que quanto maior os níveis de vitamina D, menor a incidência de crises dolorosas. Houve também correlação positiva entre os níveis de vitamina D e a os escores do domínio físico, o que demonstrando os benefícios da vitamina D para a qualidade de vida desses pacientes.²⁷

No estudo de Shams et al., 58 crianças com anemia falciforme foram divididas de forma randomizada em dois grupos, dos quais um fez a suplementação diária de 400 UI de vitamina D por seis meses antes da cirurgia de circuncisão e o outro não recebeu intervenção antes do procedimento. No período pós-operatório, os grupos foram avaliados quanto à necessidade de analgesia, à presença de dor e à ocorrência de complicações relacionadas com a doença falciforme, como acidentes vasculares encefálicos e crises dolorosas, além das não relacionadas com a doença falciforme, como febre e sinais de infecção. A administração de vitamina D esteve associada à menor ocorrência de complicações pós-operatórias associadas à anemia falciforme, bem como à menor necessidade de analgesia no pós-operatório.²⁸

Os estudos citados anteriormente trazem resultados de amostras populacionais pequenas e o primeiro é apenas de um estudo piloto. Além disso, o segundo foi feito somente com pacientes do sexo masculino que passaram por cirurgia de pequeno porte, o que torna a validade externa limitada. Pelo baixo número de ensaios clínicos encontrados nesta revisão que analisaram a suplementação de vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme, os benefícios da mesma para essa população não são conclusivos, o que demonstra a necessidade de mais estudos sobre essa temática.

Considerações finais

A feitura desta revisão da literatura e o pequeno número de artigos encontrados evidenciam a escassez de estudos sobre o estado nutricional das crianças e adolescentes com doença falciforme e a influência da vitamina D no perfil clínico desses pacientes. Não foram encontrados estudos feitos no Brasil. Ressalta-se que a revisão foi feita com os descritores em português, espanhol e inglês e que não foi estabelecido limite de tempo. Apesar de muitos estudos evidenciarem a prevalência da deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme, as suas consequências e os efeitos da suplementação são pouco consistentes.

De acordo com a literatura, a deficiência de vitamina D é frequente na população estudada. Evidenciou-se também diferença significativa de deficiência quando o grupo estudado foi comparado com sujeitos saudáveis. Quanto às suas causas, demonstrou-se influência da ingestão dos nutrientes e maiores necessidades nutricionais, sazonalidade e exposição solar, idade e complicações comuns da doença, como os infartos ósseos. Quanto à relação dos níveis séricos de vitamina D e com as comorbidades, os resultados ainda são controversos, o que demonstra uma possível relação da sua deficiência com a ocorrência de crises dolorosas, prejuízo da performance física e do metabolismo ósseo. Em estudos em que foi feita intervenção de suplementação de vitamina D e cálcio, demonstraram-se associação entre os níveis adequados de vitamina D e melhora da qualidade de vida do paciente em relação à performance física e à redução de complicações associadas ou não à anemia falciforme e dor no período pós-operatório.

Conclui-se, com esta revisão, que a deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme é frequente e que mais estudos são necessários para evidenciar a associação da deficiência de vitamina D com as crises dolorosas e o metabolismo ósseo, bem como para avaliar os potenciais benefícios terapêuticos da suplementação da vitamina D nessa população.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Zago MA. Considerações gerais. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, editor. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Anvisa; 2002.
2. Zago MA, Pinto AC. The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29:2007-14.
3. Fixler J, Styles L. Sickle cell disease. Pediatr Clin North Am. 2002;49:1193-210.
4. Carneiro J, Murad Y. Crescimento e desenvolvimento. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, editor. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Anvisa; 2002. p. 77-82.

5. De Souza KC, Damião JJ, Siqueira KS, dos Santos LC, dos Santos MR. Nutritional follow-up of children with sickle cell anemia treated in a Primary Care Unit. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26:400–4.
6. Mitchell MJ, Kawchak DA, Stark LJ, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Brief report: parent perspectives of nutritional status and mealtime behaviors in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol.* 2004;29:315–20.
7. Kawchak DA, Schall JI, Zemel BS, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc.* 2007;107:843–8.
8. Buchowski MS, Townsend DW, Williams R, Chen KY. Patterns and energy expenditure of free-living physical activity in adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 2002;140:92.
9. Buisson AM, Kawchak DA, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2004;145:622–7.
10. Rovner AJ, Stallings VA, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Zemel BS. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:1512–6.
11. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.* Washington: National Academy Press; 1997. p. 250–87.
12. Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36 Suppl 1, 9S-19.
13. Serarslan Y, Kalaci A, Ozkan C, Doğramaci Y, Cokluk C, Yanat AN. Morphometry of the thoracolumbar vertebrae in sickle cell disease. *J Clin Neurosci.* 2010;17:182–6.
14. Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Melnyk BM, Williamson KM. Evidence-based practice, step by step: searching for the evidence. *Am J Nurs.* 2010;110:41–7.
15. Galvão CM. Evidence hierarchies. *Acta Paul Enferm.* 2006;19:VI.
16. Jackson TC, Krauss MJ, DeBaun MR, Strunk RC, Arbeláez AM. Vitamin-D deficiency and comorbidities in children with sickle cell anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29:261–6.
17. Osunkwo I, Hodgman EI, Cherry K, Dampier C, Eckman J, Ziegler TR, et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2011;153:529–40.
18. Garrido C, Cela E, Beléndez C, Mata C, Huerta J. Status of vitamin D in children with sickle cell disease living in Madrid, Spain. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1793–8.
19. Chapelon E, Garabedian M, Brousse V, Souberbielle JC, Bresson JL, de Montalembert M. Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol.* 2009;83:572–8.
20. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:901–6.
21. Özen S, Ünal S, Erçetin N, Taşdelen B. Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell anemia. *Turk J Hematol.* 2013;30:25–31.
22. Van der Dijks FP, van der Klis FR, Muskiet FD, Muskiet FA. Serum calcium and vitamin D status of patients with sickle cell disease in Curaçao. *Ann Clin Biochem.* 1997;34:170–2.
23. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Kronenberg HM, editors. *Williams textbook of endocrinology.* Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1318–20.
24. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS, et al. Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:218–25.
25. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007;136:666–72.
26. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2005;129:482–90.
27. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, et al. High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study. *Br J Haematol.* 2012;159:211–5.
28. Shams T, Al Wadani H, El-Masry R, Zakaria O. Effect of prophylactic vitamin D on anesthetic outcome in children with sickle cell disease. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014;30:20–4.