

# Posicionamento atual sobre vitamina D na prática clínica: Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran)

Durval Ribas Filho<sup>1</sup> Carlos Alberto Nogueira de Almeida<sup>2</sup> Antônio Elias de Oliveira Filho<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Fundação Padre Albino, São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

<sup>3</sup> Associação Brasileira de Nutrologia, São Paulo, São Paulo, Brasil

Address for correspondence Durval Ribas Filho, PhD, Faculdade de Medicina da Fundação Padre Albino, São Paulo, SP 05754-060, Brasil (e-mail: dr.ribas@abran.org.br).

Int J Nutrol 2020;12:82–96.

## Resumo

**Objetivo** Estabelecer um posicionamento a fim de padronizar as recomendações da Associação Brasileira de Nutrologia quanto ao manejo da deficiência de vitamina D na prática clínica, em relação aos critérios de investigação, diagnóstico, tratamento e prevenção.

**Métodos** Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO, até julho de 2019.

**Resultados** Considerando-se as novas informações obtidas da literatura em relação aos *guidelines* americanos e brasileiros já conhecidos, os autores redigiram o presente posicionamento que foi aprovado pela diretoria da Associação Brasileira de Nutrologia.

**Conclusões** Após extensa análise crítica da literatura recente, foi apresentada uma atualização científica sobre a hipovitaminose D, que resultou no presente posicionamento e recomendações da Associação Brasileira de Nutrologia sobre o manejo da deficiência de vitamina D no Brasil.

## Palavras-chave

- ▶ vitamina D
- ▶ PTH
- ▶ deficiência
- ▶ insuficiência
- ▶ diagnóstico
- ▶ tratamento

## Abstract

**Objective** To establish a position statement to standardize the recommendations of the Brazilian Association of Nutrology related to vitamin D deficiency management in the clinical practice with an emphasis on the diagnosis, treatment and prevention.

**Methods** We present an update on the diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency, based on the most recent scientific evidence, including an extensive data review of PubMed, Lilacs and SciELO.

**Results** Based on the recent information obtained in contrast to previous published Brazilian and American guidelines, the authors drafted the agreement, which was approved by the scientific board of the Brazilian Association of Nutrology.

**Conclusion** After a critical analysis of the most recent data, a scientific update regarding vitamin D management was presented resulting in the present institutional guide from the Brazilian Association of Nutrology about the prevention, diagnosis and treatment of this condition in Brazil.

## Keywords

- ▶ vitamin D
- ▶ PTH
- ▶ deficiency
- ▶ insufficiency
- ▶ diagnosis
- ▶ treatment

## Introdução

A ciência da nutrologia está em constante evolução, sendo necessária uma busca contínua por novos dados que surgem a cada dia, especialmente em relação ao manejo diagnóstico e terapêutico da vitamina D. Na última década, um interesse especial vem sendo notado em relação à deficiência de vitamina D em razão de sua alta prevalência e correlação com aumento de mortalidade geral, incluindo pacientes com câncer e diabetes,<sup>1-4</sup> e à sua associação com diversas doenças além do contexto ósseo, como obesidade, síndrome metabólica, função muscular, não só em idosos (sarcopenia), como em jovens e atletas de alto rendimento, doenças relacionadas a autoimunidade, câncer, asma, fertilidade e gravidez/lactação, por exemplo.<sup>5,6</sup>

Com o rápido avanço das publicações e cientes de que os documentos ainda utilizados como referências, os “consensos” brasileiro e americano,<sup>2,3</sup> datam de 5 a 10 anos atrás, e torna-se imperiosa uma revisão extensa da literatura atual, com base nas publicações recentes e consistentes, que auxiliem em uma orientação mais moderna, completa e prática acerca do manejo das deficiências de vitamina D em diferentes situações clínicas, que são hoje amplamente verificadas no dia a dia de nossos consultórios.

A vitamina D é um pré-hormônio fundamental na homeostase do cálcio e fósforo e, logo, na saúde óssea. Seus baixos níveis no sangue estão associados ao aumento de quedas, fraturas e mortalidade geral.<sup>1-3</sup> A biodisponibilidade e o consumo alimentar de vitamina D são extremamente baixos, respondendo por cerca de 5% a 10% da necessidade mínima diária para a população adulta, em torno de 100 UI dia, conforme demonstrado em estudo randomizado recente.<sup>7</sup> A vitamina D é encontrada sob as formas de ergocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3),<sup>1,2</sup> sendo a vitamina D2 obtida a partir de plantas e leveduras. Já é bem conhecido o mecanismo fisiológico da produção e síntese de vitamina D, originando-se a partir da exposição aos raios solares UVB, com ativação na pele da conversão do 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D,<sup>1-3</sup> sendo carregada na circulação pela proteína carregadora de vitamina D (VDBP, do inglês *vitamin D binding protein*), metabolizada no fígado a 25-hidroxicolecalciferol e, posteriormente, hidroxilada no rim sob estímulo do paratormônio (PTH) em 1,25(OH)D, forma ativa, que atuará no receptor de vitamina D (VDR), pertencente à superfamília de receptores nucleares dos fatores reguladores da transcrição dos hormônios esteroides, expressos em todo o organismo e regulando a atividade de mais de 200 genes em diferentes tecidos.

A deficiência de vitamina D está relacionada com as doenças do metabolismo ósseo, raquitismo e déficit de crescimento em crianças, e é considerada problema de saúde pública. Em adultos, a hipovitaminose D se relaciona com consequente aumento de PTH (hiperparatireoidismo secundário), remodelação óssea, fraqueza muscular, com maior risco de quedas e fraturas, ocasionando casos mais graves de osteoporose.<sup>1-3</sup> É mais frequente em indivíduos > 60 anos, com baixa exposição solar, maior pigmentação de pele, maior latitude, meses mais frios do ano, portadores de doenças crônicas, além de crianças e lactantes/gestantes.

O diagnóstico precoce e correto da deficiência de vitamina D é de grande valia, tendo em vista sua alta prevalência no Brasil, variando de 20% a 90% dependendo das populações estudadas e pontos de corte utilizados.<sup>1-3</sup> Estudo em São Paulo com jovens saudáveis e atletas ao ar livre evidenciou níveis < 20 ng/mL em 19% da amostra; e 75% ficam < 40 ng/mL.<sup>8</sup> Considerando níveis de 25(OH)D, < 30 ng/mL, a prevalência varia de 20% a 100% em idosos, crianças e adolescentes nos Estados Unidos, Europa e Canadá.<sup>1,3</sup>

Além disso, a associação cada vez mais clara entre hipovitaminose D e diversas situações clínicas envolvendo doenças do metabolismo, autoimunes e câncer torna imperiosa a busca de melhor definição de “pontos de cortes” para interpretação dos exames e metas de tratamento, buscando reduzir a morbidade, prevenir doenças e melhorar a qualidade de vida na população de maior risco. Em metanálise com quase 95 mil pacientes e 56 estudos randomizados controlados (RCT), verificou-se redução de mortalidade geral e 12% menos mortes por câncer, após cerca de 5 anos de suplementação com vitamina D.<sup>9</sup>

Este documento é representado, portanto, por um grupo de especialistas da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran) para a elaboração de uma nova diretriz com base em uma revisão extensa e crítica da literatura atual, em relação ao manejo diagnóstico, preventivo e terapêutico acerca da deficiência e do uso da vitamina D na prática clínica.

## Diagnóstico – rastreamento – quem investigar

### Definição diagnóstica – metodologia de determinação plasmática de 25(OH)D

As recomendações para diagnóstico da hipovitaminose D são concordantes entre os documentos brasileiro (“consenso,” 2014) e americano (*Endocrine Society*, 2011), em que ambos sugerem a pesquisa do metabólito calcidiol [25(OH)D] no sangue como teste padrão-ouro para estabelecer a deficiência de vitamina D no organismo,<sup>2,3</sup> uma vez que sua meia-vida pode chegar a 2 a 3 semanas, sendo o mais abundante e melhor indicador do *status* circulante de 25(OH)D no organismo, enquanto a forma ativa 1,25(OH)D apresenta cerca de 4 horas de duração, sofre influência da ação do PTH e da atividade da 1-alfa-hidroxilase, não sendo recomendado seu uso para diagnóstico nesses casos.<sup>2-4</sup>

Os métodos de análise de vitamina D são objeto frequente de discussão, uma vez que diferentes estudos utilizam métodos diversos de avaliação, o que certamente influencia nas taxas de pacientes deficientes e/ou insuficientes nas populações ora estudadas. Recomenda-se como “padrão-ouro” o uso de métodos que não empregam detecção imunológica direta, como a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) acoplada à espectrometria de massa em *tandem* (LC-MS),<sup>2,10</sup> que permite dosagem direta da 25(OH)D, com menor interferência analítica. Algumas limitações para seu uso na prática clínica são os custos mais elevados para equipamentos e manutenção, preparo mais detalhado e pessoal especializado. Em função desses fatores, ainda é comum o uso de técnicas como ensaios competitivos que

usam a proteína ligadora (VDBP) ou anticorpos anti-25(OH) D, o radioensaio (RIA), quimiluminescência e eletroquimioluminescência, que chegam a apresentar variações de até ~ 21% em suas análises.<sup>2,3,10</sup>

#### Principais grupos de risco para hipovitaminose D

Ambos os documentos<sup>2,3</sup> recomendam contra o *screening* universal e sugerem os grupos de maior risco para deficiência de vitamina D a serem pesquisados, além daqueles cuja situação clínica seja relevante, conforme a ► **Tabela 1**. Incluímos aqui as novas indicações clínicas (sublinhado) com base na extensa revisão da literatura recente acerca do rastreio e benefícios de tratamento para hipovitaminose D, além das clássicas já listadas pela *Endocrine Society* em sua publicação e atualizadas pelo novo posicionamento conjunto da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML).<sup>3,11</sup>

#### Critério diagnóstico – valores de referência

Outro ponto relevante para o diagnóstico se trata dos níveis de corte utilizados em diversos estudos e diferentes entidades. Desde 2007, após a publicação de Holick,<sup>1</sup> consideravam-se como deficiência níveis séricos de 25(OH) D < 20 ng/mL e como insuficiência níveis de 21 a 29 ng/mL, dados corroborados pela *Endocrine Society*<sup>3</sup> e pelo consenso da SBEM.<sup>2</sup> Segundo o documento brasileiro, “concentrações de 25(OH)D acima de 30 ng/mL são desejáveis e devem ser as metas para populações de maior risco.”<sup>2</sup> Já McKenna et al, corroborados por Pedrosa et al, consideraram, para uma excelente função neuromuscular, níveis de 25(OH)D > 40 ng/mL como ótimos/desejáveis.<sup>12,13</sup>

No entanto, recentemente, a SBPC/ML, em conjunto com a SBEM, emitiu um novo posicionamento, no qual se discute a mudança dos critérios para diagnóstico, estabelecendo que para indivíduos “saudáveis” os níveis ideais seriam > 20 ng/mL; e o intervalo de 30 a 60 ng/mL é considerado para grupos de

**Tabela 1** Principais grupos de risco para hipovitaminose D

Principais grupos de risco para hipovitaminose D	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Exposição solar limitada:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Pigmentação da pele / Roupas</li> <li>☐ Protetor solar</li> </ul> </li> <li>✓ <b>Idosos (&gt; 60<sup>a</sup>)</b></li> <li>✓ <b>Obesidade</b></li> <li>✓ <b>Má-absorção → clínica ou pós bariátrica</b></li> <li>✓ <b>Osteoporose (primária / secundária)</b></li> <li>✓ <b>Fraturas / quedas recorrentes</b></li> <li>✓ <b>Gestação / Amamentação</b></li> <li>✓ <b>Diabetes</b></li> <li>✓ <b>Doenças granulomatosas</b></li> <li>✓ <b>Câncer</b></li> <li>✓ <b>Sarcopenia</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Doença renal crônica</b></li> <li>✓ <b>Insuficiência hepática</b></li> <li>✓ <b>Medicações:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Anti-convulsivantes</li> <li>☐ Anti-fúngicos</li> <li>☐ Corticóides</li> <li>☐ Colestiramina</li> <li>☐ Anti-retrovirais</li> </ul> </li> <li>✓ <u>Atletas/ Performance</u></li> <li>✓ <u>Doenças autoimunes</u></li> <li>✓ <u>Resistência insulínica/ Esteatose</u></li> <li>✓ <u>SOP/ Dismenorreia / Endometriose</u></li> <li>✓ <u>Infertilidade/ Hipogonadismo masculino</u></li> </ul>

Abreviação: SOP, síndrome dos ovários policísticos.

Adaptada de: Maeda et al<sup>2</sup> / Holick et al<sup>3</sup> / Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de referência da vitamina D [25(OH)D].<sup>11</sup>

risco, a saber: indivíduos com quedas ou fraturas recorrentes, > 60 anos, gestantes e lactantes, com sarcopenia, raquitismo, osteomalácia, osteoporose e hiperparatireoidismo secundário, candidatos à cirurgia bariátrica, com doença inflamatória, autoimune e renal, obesidade, diabetes e câncer.<sup>11</sup> Os autores desse posicionamento consideraram ainda que apenas em níveis de 25(OH)D < 10 ng/mL ou de 10 a 20 ng/mL haveria maior risco de remodelação óssea, promovendo maior risco de osteoporose, quedas e fraturas, justificando então a suplementação de vitamina D. Em contrapartida, um estudo brasileiro com 132 pacientes em Minas Gerais encontrou 42% dos indivíduos “saudáveis,” insuficientes em 25(OH)D e com elevação significativa de níveis de telopeptídeo C-terminal (CTX) sérico, indicando intensa remodelação óssea mesmo com níveis de vitamina D entre 20 e 30 ng/mL ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,038$ ),<sup>14</sup> corroborado pelo estudo de Tangpricha et al.<sup>15</sup> Estudo recente de mortalidade cardiovascular, envolvendo 4.000 indivíduos, evidenciou redução de mortes para níveis de 25(OH)D > 40 ng/mL em comparação a níveis inferiores a 17 ng/mL,<sup>16</sup> em um seguimento médio de 12 anos.

Para atletas e indivíduos que buscam performance/hipertrofia envolvidos em treinamentos de força, os níveis ótimos de vitamina D têm sido considerados > 40 ng/mL em diversos estudos,<sup>12,13,17,18</sup> com atenção especial a atletas de treinamento *indoor*, como praticantes de ginástica, lutas e treino de força. Quanto ao câncer, verifica-se 50% menor risco para câncer colorretal com níveis de 25(OH)D > 33 ng/mL quando comparados a 25(OH)D ≤ 12 ng/mL, assim como em mulheres com níveis > 40 ng/mL, que apresentaram 67% menos risco para câncer em comparação a níveis < 20 ng/mL.<sup>19,20</sup>

Esses, entre diversos outros recentes estudos publicados, demonstram o quão complexa é a situação de se definirem novos pontos de corte para níveis adequados de vitamina D em pessoas supostamente saudáveis, mas que buscam prevenção para doenças metabólicas e autoimunes e câncer ao longo da vida. Nesse contexto, tendo em vista as diversas novas evidências de benefícios de níveis mais elevados de 25(OH)D, incluindo alvos > 40 ng/mL, como em atletas de alto rendimento, desportistas saudáveis, e na prevenção de doenças crônicas, como autoimunes e câncer, o posicionamento dessa sociedade (Abran) é mostrado na ► **Tabela 2**, adaptada para fins de diagnóstico e indicações de suplementação ante o benefício já conhecido.

**Tabela 2** Reserva corporal ideal para níveis de vitamina D – Critérios diagnósticos

25(OH)D status	Níveis séricos de 25(OH)D	
	nmol/L	ng/mL
✓ Desejáveis	>100	>40
✓ Suficiência	75–150	30–60
✓ Insuficiência	50–75	21–29
✓ Deficiência:	< 50	< 20
✓ Deficiência severa	< 30	< 12
✓ Risco de toxicidade	250	>100

Adaptada de: Maeda et al<sup>2</sup> / Holick et al<sup>3</sup> / Pedrosa et al.<sup>13</sup>

## Vitamina D no osso – quedas – fraturas

A deficiência de 25(OH)D está associada a anormalidades no balanço de cálcio, fósforo e metabolismo ósseo, predispondo a fraqueza muscular, quedas, fraturas e aumento de mortalidade geral secundária a osteoporose.<sup>1-3</sup> Estima-se um aumento secundário do PTH em função da baixa ação de vitamina D no organismo, resultando em menor absorção de cálcio intestinal e maior eliminação renal de fósforo, e aumento de atividade osteoclástica, intensificando a perda óssea, piorando a qualidade do osso e agravando a osteopenia até osteoporose.<sup>2,3,14,15</sup> Em crianças, essas alterações cronicamente levarão ao aparecimento de deformidades e raquitismo, enquanto nos adultos, predisõem a osteomalácia, quedas e fraturas.

Dados americanos da força-tarefa de prevenção (*US Preventive Service Task Force*) evidenciam que, após um ano de uma fratura de fêmur, a maioria dos pacientes se torna dependente em algum grau e mais da metade necessita de auxílio diário para tarefas do dia a dia, ocorrendo entre 20 e 30% de mortalidade nesse período.<sup>21</sup> Estima-se que entre 10 e 15% das quedas resultem em fraturas, mais frequentes em idosos, com histórico prévio de quedas, osteopenia/osteoporose e deficiência de vitamina D; a reposição adequada de vitamina D reduziu ~ 22% o risco de novas quedas.<sup>22</sup> A suplementação de 700 a 800 UI ao dia de vitamina D em diversos estudos mostrou redução de 26% em fraturas de fêmur e de 23% em fraturas não vertebrais.

Para o tratamento de deficiência de vitamina D em pacientes com osteoporose e alto risco de fraturas, recomenda-se manter níveis de 25(OH)D séricos > 30 ng/mL, sendo necessário um mínimo de 1.000 a 2.000 UI ao dia de suplementação, a fim de evitar o hiperparatireoidismo secundário, preservar a massa óssea e reduzir os riscos de queda e fraturas.<sup>1-3,22</sup> As doses de tratamento são variáveis conforme cada caso, e níveis de 25(OH)D > 12 ng/mL já demonstram redução de risco para raquitismo e osteomalácia, regulando a absorção intestinal de cálcio; para a redução de fraturas, objetiva-se um nível sérico de vitamina D > 24 ng/mL, sendo estimado um aumento de 1 ng/mL nos níveis de 25(OH)D para cada 100 UI suplementados.<sup>1-3,21,22</sup> Um estudo no Brasil para pacientes institucionalizados deficientes de 25(OH)D (< 20 ng/mL) que receberam dose semanal de 7.000 UI de vitamina D encontrou persistência de insuficiência de 25(OH)D ainda em quase metade dos casos (45%) ao final de 3 meses,<sup>23</sup> o que reforça a necessidade de doses mais altas variando de 2.000 a 5.000 UI ao dia para pacientes com níveis basais < 20 ng/mL.

## Vitamina D na função muscular – performance em atletas

A interface músculo-osso e sua relação com os níveis séricos e/ou reposição de vitamina D vem sendo constantemente estudada nos últimos anos.<sup>12,13,17,18,24</sup> Estima-se uma ação direta e/ou indireta; a ação direta ou genômica da 1,25(OH)D segue a ativação do receptor nuclear específico (VDR) em nível muscular e ósseo, estimulando a transcrição genética do RNA mensageiro e consequente síntese proteica.<sup>13,25</sup> A

ação da vitamina D no músculo contribui para um efeito anabólico, por meio da maior expressão de fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF1) e fator de crescimento vascular (VEGF), maior transporte de cálcio e síntese muscular proteica; além de reduzir o efeito catabólico por uma modulação inibitória da miostatina<sup>26</sup>; enquanto no osso se verifica maior expressão de diversos fatores também anabólicos, como esclerostina, osteocalcina e fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), estimulando do osso ao músculo, com possível efeito hipertrófico.

Clinicamente, esses mecanismos, na presença de deficiência de 25(OH)D, se traduzem em maior perda óssea e muscular em idosos e na pós-menopausa, como se verifica em grandes estudos populacionais, nos quais níveis reduzidos de 25(OH)D estão associados a menor mobilidade, força e função muscular, culminando com maior risco de quedas, fraturas e, logo, dependência para atividades diárias e mesmo aumento de mortalidade.<sup>1,2,13,26</sup> Estudos experimentais com biópsia muscular demonstram a correlação dos níveis de 25(OH)D com a espessura da fibra muscular tipo II; relacionada a dor e fraqueza muscular clinicamente significativa.<sup>27</sup> A miopatia induzida por deficiência de vitamina D ocasiona dor muscular difusa e fraqueza dos músculos proximais, em especial a musculatura antigravitacional, como extensores, flexores e abdutores do quadril, e extensores/flexores do joelho.

Alguns autores consideram que os níveis ideais de 25(OH)D para atletas adultos jovens seja em torno ou > 40 ng/mL,<sup>13,17,18,28</sup> com atenção especial aos atletas de treinamento *indoor*, como ginastas, lutadores e dançarinos. Grimaldi et al estudaram 419 homens e mulheres com idade variando de 20 a 76 anos (média de 44 anos) quanto à força muscular. Cerca de 30% dos indivíduos apresentavam-se em insuficiência de 25(OH)D (< 30 ng/mL). Houve correlação direta entre os baixos níveis de vitamina D e a perda de força em movimento isométrico ou isocinético em extensão/flexão de membros superiores e inferiores.<sup>27</sup> Um estudo europeu com bailarinas evidenciou 100% das dançarinas com deficiência de 25(OH)D no inverno e apenas 16% com níveis > 30 ng/mL durante o verão, mostrando que nesse grupo específico de indivíduos se deve ter atenção especial ao longo de todo o ano.<sup>29</sup> Corroborando esses dados, em atletas de equipe de futebol, outro estudo demonstrou que níveis de 25(OH)D > 48 ng/mL no verão foi critério preditor para manter a suficiência de vitamina D durante o período de inverno,<sup>30</sup> mais uma vez chamando a atenção para a necessidade de monitorar mais frequentemente os atletas de alto rendimento, mesmo quando em treino ao ar livre e meses mais quentes do ano. Em mulheres em treinamento regular e/ou de alto rendimento, para a prevenção da síndrome da mulher atleta, o consenso atual indica manter níveis de 25(OH)D entre 32 e 50 ng/mL ao mínimo, com monitoramento mais frequente e suplementação em doses mais elevadas que as habitualmente recomendadas,<sup>2,3</sup> conforme cada caso.<sup>31</sup> Quanto à *performance*, é sabido que tanto o coração quanto os vasos sanguíneos expressam receptores VDR, o que interfere direta ou indiretamente na captação máxima de oxigênio (VO<sub>2</sub>max). Estudos em não atletas profissionais saudáveis já

demonstraram a correlação de níveis de 25(OH)D e VO<sub>2</sub>max nesses casos.<sup>32</sup> Forney et al<sup>33</sup> demonstraram maiores taxas de VO<sub>2</sub>max em homens jovens com 25(OH)D > 35 ng/mL, o que foi corroborado por outros autores.<sup>32,34</sup> Em contraste, Fitzgerald et al não verificaram correlação entre níveis séricos de 25(OH)D e performance em 52 atletas de hóquei.<sup>35</sup>

Além da melhora de desempenho e força para atletas com níveis de 25(OH)D > 40 ng/mL, reforçamos também o papel da vitamina D na recuperação muscular, pela ação da 1,25(OH)D estimulando a diferenciação mio gênica e a inibição da miostatina, sabidamente responsável pela degradação muscular.<sup>32,36</sup> Barker et al evidenciaram redução significativa de marcadores inflamatórios, com elevação de transaminases cinco vezes menor após o treino de força, em atletas amadores “recreativos,” randomizados para vitamina D 4.000 UI ao dia versus placebo.<sup>36</sup>

Além da ampla discussão sobre os pontos de corte ideal para níveis de 25(OH)D em atletas, as doses de suplementação utilizadas também são importante objeto de debate. Em um estudo europeu utilizando 5.000 UI por dia em atletas de futebol que eram insuficientes de vitamina D (20 a 29 ng/mL), verificou-se elevação segura e eficaz dos níveis de 25(OH)D para ~ 45 ng/mL no grupo suplementado versus placebo, após 8 semanas. Os autores correlacionaram esse aumento dos níveis de vitamina D diretamente com a força muscular, energia despendida em trabalho total e melhora significativa do tempo de *sprints* de 5, 10, 20 e até 30 metros.<sup>37</sup> Jastrzębski et al observaram melhora de pico de VO<sub>2</sub>max significativa em atletas insuficientes de 25(OH)D que receberam 6.000 UI ao dia de suplementação versus placebo em atletas com basal de 25(OH)D > 30 ng/mL.<sup>38</sup>

A recomendação atual, portanto, parece ser investigar e monitorar atletas tanto de treinamento *indoor* quanto ao ar livre com maior frequência, tendo em vista a alta prevalência de insuficiência de vitamina D nesse público, bem como os benefícios da suplementação com alvo de 25(OH)D em níveis > 40 ng/mL, com melhor *performance*, recuperação mais rápida e menor risco de lesões (quedas/fraturas/dor muscular), consequentemente. Segundo Dahlquist et al<sup>32</sup> a dose recomendada para atletas supera as doses preconizadas nos consensos publicados até o momento, entre 600 e 800 UI ao dia,<sup>2,3</sup> estimando-se em 4.000 a 5.000 UI diárias de vitamina D, para ótima performance e recuperação, objetivando níveis séricos de 25(OH)D > 40 a 50 ng/mL.

## Vitamina D na sarcopenia – função cognitiva em idosos

Clinicamente, os mecanismos fisiológicos relacionados ao balanço entre degradação e síntese proteica muscular (SPM) na presença de deficiência de 25(OH)D se traduzem em maior perda óssea e muscular em idosos e na pós-menopausa, associados a menor mobilidade, força e função muscular.<sup>1-3,6,13</sup> Em estudo randomizado com 96 mulheres idosas que receberam 2.000 UI de vitamina D ao dia por 2 anos comparadas a placebo, verificou-se redução de queda em 59% e aumento de 96% no diâmetro da fibra muscular tipo II no grupo D versus redução de 22% da fibra muscular no grupo placebo.<sup>27</sup>

A sarcopenia é cada vez mais frequente quanto maior a idade, e associada com maiores taxas de osteopenia, com prevalência variada em ~ 15% da população > 60 anos. É caracterizada pela perda de massa muscular, força e potência, com perda de desempenho,<sup>39</sup> sendo de origem multifatorial, envolvendo diversos mecanismos inflamatórios e neuroendócrinos.<sup>6,39</sup> Um estudo com 313 mulheres na pós-menopausa que sofreram fratura de fêmur encontrou sarcopenia importante em mais da metade (58%), e a presença de sarcopenia aumentou em 80% o risco de osteoporose nesse grupo.<sup>40</sup> Em estudo randomizado com 380 idosos sarcopênicos não institucionalizados, verificou-se aumento de massa muscular, força e potência após a 13ª semana de suplementação de vitamina D e ajuste de proteína da dieta.<sup>41</sup> A avaliação da sarcopenia e vitamina D em 1.008 idosos (> 65 anos) no estudo longitudinal de Amsterdã, após 3 anos de seguimento, evidenciou um risco ~ 2,5 vezes maior para perda de força e massa muscular no grupo com baixos níveis de 25(OH)D (< 25 ng/mL).<sup>42</sup>

A abordagem terapêutica mais atual para prevenção e tratamento da sarcopenia deve envolver estímulos anabólicos,<sup>32,39,40</sup> como ajuste nutricional (carga proteico-calórica da dieta e suplementação, quando necessária), exercício físico regular (treino de força), reposição hormonal, quando indicada, e suplementação de vitamina D, com níveis ideais > 30 ng/mL; reduzindo-se os estímulos catabólicos como álcool, fumo e sedentarismo.

Importante lembrar que sintomas depressivos são relativamente comuns em pacientes idosos, sendo agravados pela sarcopenia. Segundo a literatura, as regiões do sistema nervoso central representam uma área significativa de alta expressão dos receptores VDR. Estima-se uma maior prevalência de ansiedade, depressão e Alzheimer, além de implicações na longevidade/envelhecimento em idosos com baixos níveis de 25(OH)D.<sup>3,43</sup> O racional é estabelecido pelos mecanismos de redução da inflamação e processo antioxidante pela 1,25(OH)D, modulando a expressão de prostaglandinas, proteína C reativa (PCR), redução de interleucinas (IL)-6, aumento de IL-10, melhora do perfil vascular cerebral com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e melhora da sensibilidade à insulina.<sup>44</sup>

Em 533 pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) e níveis médios de 25(OH)D de 19 ng/mL, a incidência de depressão foi significativamente maior nos pacientes renais (todos "insuficientes") em comparação com a população geral. Além disso, no grupo IRC com déficit de vitamina D, também se verificou maior taxa de depressão (50%) versus grupo controle (IRC sem deficiência de 25(OH)VD, 32%).<sup>45</sup> Em portadores de doença de Alzheimer (DA), a presença de baixos níveis de 25(OH)D também foi preditora de maior incidência de depressão. Verificou-se uma correlação de baixos níveis de 25(OH)D com elevação de citocinas inflamatórias (IL-6, fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]) no grupo DA versus controle hígido, bem como uma elevação mais significativa ainda desses marcadores inflamatórios no grupo DA com depressão versus DA sem depressão.<sup>46</sup> Esses resultados servem de alerta para a necessidade de novos estudos acerca das doses ideais de reposição e alvo de vitamina D a ser buscado nesse grupo de

pacientes, além de chamar a atenção para a necessidade de investigação dos níveis de 25(OH)D em casos de DA, doenças neurológicas e prevenção para a depressão. Em contraste, o recente RCT D-Vital<sup>47</sup> não encontrou melhora clínica significativa em 155 participantes (60 a 80 anos) com depressão e 25(OH)D < 30 ng/mL, após 12 meses de uso de 1.200 UI de vitamina D nessa população. O nível sérico médio da 25(OH)D foi de 34 ng/mL ao final do estudo. A baixa amostragem para o grupo tratado ( $n = 77$ ), o baixo tempo de seguimento e a baixa dose utilizada de vitamina D são fatores que podem ter interferido nos resultados finais.

No entanto, em outro recente RCT em pacientes > 60 anos com depressão moderada a grave e 25(OH)D basal média de 21 ng/mL, que receberam 50.000 UI de vitamina D essa é a dose semanal, o que equivaleria a 50.000 unidades divididas por 7, para dar a dose diária. Geralmente, doses de 50.000 unidades por semana são usadas para tratamento de deficiências ou em intervalos menores na rotina em pacientes com alteração da absorção. Verificou-se, após 2 meses de uso, elevação de vitamina D para níveis > 40 ng/mL no grupo tratado e melhora do escore de depressão em relação ao placebo ( $p = 0,0001$ ).<sup>48</sup> Esses dados são corroborados pela recente metanálise que envolveu 6 RCTs e ~ 16.000 pacientes, incluindo 1.157 casos de depressão, verificando-se associação significativa entre baixos níveis de 25(OH)D e depressão; para cada 10 ng/mL de elevação dos níveis séricos de vitamina D, houve redução de 12% no risco de depressão.<sup>49</sup> Os autores reforçam a importância do monitoramento dos níveis séricos de vitamina D para suplementação oportuna e redução do risco de depressão na população geral. Novos estudos de longo prazo com doses padronizadas mínimas de 2.000 a 7.000 UI ao dia, para fins de tratamento conforme preconiza a literatura, são necessários para melhor entendimento do real impacto da reposição de vitamina D em casos de depressão e fadiga crônica.

## Vitamina D na resistência insulínica e diabetes tipo 2

Estudos epidemiológicos e coortes vêm demonstrando uma possível correlação positiva entre vitamina D e prevenção/controla no diabetes.<sup>2,3,50,51</sup> No diabetes mellitus 2 (DM2), estima-se uma ação da vitamina D nos mecanismos de resistência insulínica, com melhora da secreção e ação desse hormônio, com redução dos níveis de TNF-alfa e  $\beta$ , PCR e IL-6, por exemplo. Em uma análise de quase 300 indivíduos com DM2 seguidos por 15 anos e idade média de 54 anos, os autores evidenciaram um aumento significativo de mortalidade geral e por doença cardiovascular em pacientes com DM2 e 25(OH)D < 35 ng/mL.<sup>50</sup> Em um estudo sobre o perfil de glicose e insulina em 8.421 adultos, os autores detectaram a presença de síndrome metabólica em 22% dos indivíduos, com maior proteção para o risco de DM2 com 25(OH)D > 30 ng/mL.<sup>51</sup> Uma importante metanálise de 21 estudos envolvendo ~ 76.000 pacientes demonstrou que, para cada elevação de 4 ng/mL nos níveis de vitamina D no sangue, havia uma redução de 4% no risco de DM2.<sup>52</sup> Em metanálise recente, os autores observaram que doses mais elevadas de vitamina D

(40.000 a 50.000 UI/semanal) estiveram associadas com melhores níveis de glicemia de jejum em pacientes com DM2.<sup>53</sup>

Quanto ao risco de progressão para DM2, em pacientes já sabidamente em pré-diabetes, dois importantes estudos merecem destaque. Pittas et al, em um recente RCT, não verificaram benefícios na prevenção de DM2 em indivíduos com pré-diabetes, em uso de 4.000 UI de vitamina D *versus* placebo, por 2,5 anos.<sup>54</sup> Apesar da amostra e da qualidade do estudo, apenas 22% dos indivíduos eram previamente deficientes de 25(OH)D, ou seja, em pacientes com pré-diabetes e vitamina D sérica adequada, não houve benefício de suplementação. Em contrapartida, outro estudo envolvendo pacientes com pré-diabetes e realmente deficientes de vitamina D (< 20 ng/mL), após 6 meses de suplementação, evidenciou apenas 3% de progressão para DM2 em comparação com 28% no grupo placebo; houve redução expressiva dos índices HOMA-IR (*homeostasis model assessment-estimated insulin resistance*) no grupo tratado e uma 25(OH)D final média de 36 ng/mL *versus* 16 ng/mL no grupo placebo<sup>55</sup>; isso reforça o conceito de que, na presença de deficiência de 25(OH)D, a suplementação para um alvo > 30 ng/mL foi eficaz na prevenção de progressão do pré-diabetes a diabetes.

De acordo com estudos recentes,<sup>56,57</sup> estima-se que entre 62 e 76% das crianças e adolescentes (idade média de 12 anos) possuem deficiência de vitamina D. Em uma avaliação de 310 crianças/adolescentes com insuficiência de 25(OH)D, 47% apresentaram correlação positiva com altos índices de resistência insulínica medidos pelo HOMA-IR.<sup>58</sup> Um estudo americano mostrou que, após 6 meses de suplementação de vitamina D3 em doses de 4.000 UI ao dia, comparada a placebo, em adolescentes acima do peso (idade média 14 anos), houve uma redução expressiva do risco de diabetes.<sup>57</sup>

Chamamos a atenção para a necessidade de investigar os níveis de 25(OH)D em crianças, adolescentes e adultos de risco (acima do peso e com resistência insulínica, pré-diabetes), para estabelecer o tratamento e a prevenção adequados, objetivando um alvo acima de 30 ng/mL, preferencialmente, para os níveis séricos de vitamina D nessas populações e prevenção quanto à evolução para DM2 futuro. Em razão da extensa literatura e dados divergentes em alguns trabalhos, com diferentes critérios, consideramos que novos estudos controlados são ainda necessários para elucidar a real relação entre a vitamina D e os mecanismos envolvidos na resistência insulínica.

## Vitamina D na obesidade – cirurgia bariátrica – emagrecimento

A obesidade é descrita como importante fator de risco para deficiência de vitamina D na população geral. Sabendo da alta prevalência de sobrepeso/obesidade em todo o mundo, é fundamental a investigação dos níveis de 25(OH)D em indivíduos acima do peso. A associação entre excesso de gordura e baixa massa muscular (obesidade sarcopênica) seria o extremo mais relacionado a níveis mais baixos de 25(OH)D com elevação de PTH secundário, culminando com maior reabsorção óssea e risco para osteoporose/fraturas.<sup>59</sup> Estudos recentes evidenciam que o aumento do tecido

adiposo branco está relacionado a um “sequestro” da 25(OH)D sérica, com diluição volumétrica, menor síntese cutânea e menor absorção intestinal de vitamina D, e a perda de peso e a redução de gordura corporal estariam associadas a uma maior liberação de 25(OH)D para a corrente sanguínea, bem como a menor taxa de eliminação via renal e intestinal.<sup>59,60</sup> Outra teoria é que indivíduos acima do peso têm menor mobilidade, são mais sedentários, com menor exposição a atividades externas e exercício físico; e isso, associado às alterações no metabolismo (síntese, distribuição corporal e *clearance*) da 25(OH)D, contribui para uma menor ativação do VDR e aumento do risco cardiometabólico.<sup>60,61</sup>

Pannu et al, em metanálise recente, evidenciaram uma relação inversa entre perda de peso e aumento dos níveis séricos de 25(OH)D.<sup>60</sup> Quanto à gordura visceral, estudo com 103 homens com obesidade abdominal, acompanhados por 12 meses em dieta e exercício físico, observou um aumento de 1% nos níveis de 25(OH)D para cada 1% de redução no volume de gordura visceral<sup>62</sup>; isso correspondeu a uma redução de peso em 7% após 1 ano e em 21% menos na taxa de gordura corporal. Nesse contexto de emagrecimento, a cirurgia bariátrica é uma estratégia de tratamento cada vez mais utilizada e merece atenção especial quanto ao monitoramento dos níveis de vitamina D, uma vez que a deficiência pré-operatória já é preditora para uma deficiência mais severa ao longo do seguimento pós-cirúrgico. Um estudo recente avaliou a diferença entre a perda de peso por tratamento clínico e cirúrgico, compilando 17 RCTs e 20 estudos observacionais, analisando tanto a deficiência de 25(OH)D quanto os efeitos da suplementação nesses casos.<sup>63</sup> Os autores concluíram que a perda de peso por tratamento clínico restaura parcialmente a deficiência de vitamina D, enquanto as perdas mais intensas induzidas pela cirurgia bariátrica agravam a deficiência de 25(OH)D, com maior taxa de hiperparatireoidismo secundário. Essa elevação de PTH também foi relacionada ao aumento das taxas de CTx e osteocalcina, indicando maior remodelação óssea, podendo justificar um maior risco de quedas e fraturas.<sup>1-3,63</sup>

Quanto aos efeitos do emagrecimento de longo prazo, um estudo prospectivo de 10 anos de seguimento com 537 pacientes operados (*bypass*) mostrou persistência da deficiência de 25(OH)D em 65% dos casos e hiperparatireoidismo secundário em 69% dos indivíduos tardiamente.<sup>64</sup> O índice de massa corporal (IMC) > 43 kg/m<sup>2</sup> foi preditor para maior deficiência nesses casos. Estima-se uma maior gravidade da deficiência de 25(OH)D em pacientes submetidos a *bypass* em Y de Roux em relação a técnica de *sleeve*,<sup>65</sup> sendo muitas vezes necessária a reposição de altas doses de vitamina D, variando de 3.000 a, excepcionalmente, 50.000 UI (pacientes com síndrome disabsortiva necessitam de doses mais altas) ao dia em algumas situações mais graves. Novos RCTs quanto ao tipo de cirurgia e etapas do seguimento são necessários para melhor esclarecer e estabelecer protocolos de suplementação que atendam a reais necessidades e níveis alvo de 25(OH)D nesse grupo de pacientes, cada vez mais comuns. Já em mulheres acima do peso que receberam 50.000 UI de vitamina D a cada 25 dias, acompanhadas por 3 meses, com alvo de 25(OH)D > 60 ng/mL, os autores verificaram maior

redução de peso, circunferência abdominal e níveis de PTH, de forma independente, considerando a suplementação de vitamina D como estratégia aliada ao processo de emagrecimento em mulheres.<sup>66</sup>

Em resumo, esse painel entende que indivíduos obesos representam um grupo de alto risco para deficiência de vitamina D, devendo ser amplamente investigados e monitorados, principalmente quando em pré-operatório de cirurgia bariátrica, com maior gravidade dessa deficiência posterior à cirurgia e conseqüente maior risco de quedas e fraturas. As doses de vitamina D diárias nesses casos podem chegar a 10 vezes as doses habituais. A discussão sobre outras vias (sublingual, parenteral) de suplementação é bastante válida; no entanto, ainda não há evidência da literatura sobre doses, segurança e eficácia desses métodos, não sendo, portanto, recomendado até o momento o uso de outras vias farmacológicas que não a via oral.

## Vitamina D e câncer

Estudos de biologia molecular e observacionais sugerem diversos mecanismos da vitamina D envolvidos em processos de apoptose, diferenciação e proliferação celular, com possíveis propriedades anticâncer, além de polimorfismos no gene do VDR associados a maior taxa de neoplasias.<sup>19,20,67</sup> Estima-se que concentrações locais reduzidas de 25(OH)D predisponham a maior sensibilidade tecidual aos efeitos pró-carcinogênicos. Os primeiros estudos clínicos evidenciaram menor taxa de câncer de mama, colorretal e de próstata em áreas de maior exposição solar.

Estima-se que mulheres na pós-menopausa insuficientes de vitamina D apresentem maiores riscos para câncer colorretal. Uma metanálise envolvendo cinco estudos demonstrou um risco 50% menor para câncer colorretal em indivíduos com 25(OH)D > 33 ng/mL quando comparados a pacientes com deficiência severa (< 12 ng/mL).<sup>19</sup> Os autores concluíram que 1.000 a 2.000 UI ao dia de suplementação com vitamina D podem ser suficientes para a prevenção de câncer colorretal. Esses dados são corroborados por um estudo caso-controle com mais de 500 mulheres saudáveis (idade média de 58 anos), em que se observou a associação de menor risco para câncer colorretal em mulheres com 25(OH)D > 29 ng/mL.<sup>68</sup> No entanto, em mulheres saudáveis na pós-menopausa e > 65 anos, não se verificou benefício quanto ao risco de câncer após suplementação de 2.000 UI ao dia de vitamina D em 4 anos de seguimento. Importante nesse estudo é o fato de os níveis basais de 25(OH)D serem > 30 ng/mL já no início do estudo em ambos os grupos (suplementado *versus* placebo), ou seja, não se demonstrou benefício clínico em mulheres cuja reposição de vitamina D teoricamente não seria indicada.<sup>7</sup>

Dois grandes coortes merecem destaque nesse contexto, os estudos Lappe ( $n = 1.169$ ) e GrassrootsHealth coorte ( $n = 1.135$ ), com média de seguimento de 4 anos.<sup>20</sup> Mulheres com níveis de 25(OH)D > 40 ng/mL apresentaram chance 67% menor de risco de câncer, especialmente de mama e intestino, quando comparadas com as pacientes deficientes em vitamina D. Em um estudo de Botucatu, estado de São

Paulo, Brasil, verificaram-se altas taxas de deficiência de 25(OH)D (67%) em 192 mulheres na pós-menopausa entre 45 e 75 anos. Os autores observaram uma associação direta entre maior gravidade do câncer de mama (linfonodo axilar positivo e alta expressão do marcador K<sub>i</sub>-67) e deficiência de vitamina D,<sup>69</sup> dados corroborados em revisão sistemática de 5 grandes estudos compilando 4.443 mulheres. Níveis de 25(OH)D > 30 ng/mL estiveram associados a risco 44% menor de câncer de mama quando comparados a mulheres deficientes de 25(OH)D (< 17 ng/mL). Os autores sugerem um alvo de 30 a 80 ng/mL para mulheres na pós-menopausa na busca de prevenção do câncer de mama.<sup>70</sup> Em homens, os resultados parecem se replicar para o câncer de próstata, em que se observou associação de baixos níveis de vitamina D com maior incidência e gravidade (pior prognóstico) do câncer de próstata, além de correlação positiva com os níveis de antígeno prostático humano (PSA).<sup>71</sup> Mais recentemente, implicações também acerca do câncer de tireoide vêm sendo publicadas. Um estudo chinês com metanálise de 11 trabalhos sugere maior risco de carcinoma papilífero da tireoide em indivíduos com 25(OH)D < 20 ng/mL.<sup>72</sup> São necessários ainda novos estudos controlados e de longo seguimento que permitam avaliar melhor os efeitos da deficiência/insuficiência de 25(OH)D tanto na prevenção quanto no prognóstico de determinados tipos de câncer, bem como os impactos da suplementação nesses casos.

## Vitamina D nas doenças autoimunes – imunidade

Diversos estudos vêm buscando elucidar o papel da vitamina D em relação à prevenção e ao tratamento de doenças da imunidade.<sup>2,3,73</sup> Estima-se uma ação da 25(OH)D no sistema imune mediada por linfócitos B e T, uma vez que há forte expressão de receptores VDR nessas células. A 1,25(OH)D atua diretamente na supressão da síntese e proliferação de imunoglobulinas, aumentando a atividade de células T supressoras (TH2), reduzindo a formação de interferon-gama e IL-2. A presença de determinados polimorfismos do VDR parece se correlacionar clinicamente com o aparecimento de doenças autoimunes específicas. Estudos demonstram a associação dos polimorfismos rs7975232 C/A (Apa1), rs1544410 A/G (Bsm1) e rs2228570 (Fok1) com a doença de Graves (DG), DG/diabetes tipo 1 (DM1) e DG/tireoidite de Hashimoto, respectivamente.<sup>74</sup>

Um dos trabalhos pioneiros em humanos foi a relação dos níveis séricos de 25(OH)D e esclerose múltipla, a partir da base de dados de militares americanos.<sup>73</sup> Os autores identificaram 41% menor risco para esclerose múltipla para cada 20 ng/mL de elevação da 25(OH)D sérica. A maior prevenção ocorreu com níveis de 25(OH)D entre 40 e 61 ng/mL. Outras doenças de caráter autoimune parecem ter relação com níveis de 25(OH)D ou suplementação em doses otimizadas, como artrite reumatoide, DM1, doença inflamatória intestinal e tireoidite de Hashimoto. Um estudo clínico evidenciou que, para cada 5 ng/mL de aumento nos níveis de 25(OH)D, haveria uma redução de 19% no risco de tireoidite de Hashimoto.<sup>75</sup>



Quanto ao impacto da suplementação de vitamina D e doenças autoimunes, alguns estudos trazem respostas interessantes. Crianças recém-nascidas, seguidas nos primeiros anos de vida, que usaram doses de vitamina D3 mais elevadas que o habitualmente recomendado nos consensos (2.000 UI/dia versus 600 UI) tiveram um risco 29% menor para o aparecimento de DM1.<sup>76</sup> No entanto, a reposição de vitamina D materna durante a gestação não confirmou os mesmos benefícios, em metanálise.<sup>77</sup> Em 218 pacientes com tireoidite de Hashimoto com 25(OH)D < 30 ng/mL, sendo 85% dos casos em eutireoidismo, observou-se redução significativa de anticorpo antiperoxidase (ac-TPO) após 4 meses de uso de vitamina D em doses médias de 1.200 a 4.000 UI, com alvo de 25(OH)D > 40 ng/mL.<sup>78</sup> Esses dados reforçam a importância da investigação dos níveis de 25(OH)D em pacientes com doenças autoimunes e, sobretudo, em população saudável, no que tange à prevenção dessas relevantes doenças, como esclerose múltipla, tireoidite de Hashimoto e DM1, chamando a atenção para manter níveis de 25(OH) > 40 ng/mL na maioria desses casos.

## Vitamina D na saúde feminina

### Gestação – lactação

Diversos estudos vêm demonstrando o papel relevante da vitamina D nos processos de fertilidade/concepção, bem como nos desfechos maternofetais. A expressão de VDR é bastante significativa em órgãos reprodutivos tanto femininos quanto masculinos. É consenso que a suplementação de vitamina D traz benefícios tanto para a gestante quanto para o recém-nascido,<sup>1-3</sup> sendo recomendado o uso de doses diárias de vitamina D3 durante esse período, evitando-se formulações injetáveis ou magistrais, pela ausência de segurança e eficácia na literatura.<sup>2</sup> A placenta é repleta de atividade enzimática 1-alfa-hidroxilase, com alta conversão de 25(OH)D em calcitriol, sendo indicado, portanto, evitar o uso de doses mais elevadas semanais ou mensais. Em metanálise, Aghajafari et al compilaram dados de 31 publicações envolvendo quase 19.000 mulheres e observaram correlação direta dos níveis de 25(OH)D no sangue com diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, recém-nascido pequeno para a idade gestacional, pré-eclâmpsia, recém-nascido pequeno para a idade gestacional e vaginose bacteriana.<sup>79</sup>

Quanto aos impactos da deficiência de 25(OH)D materna na saúde fetal e do recém-nascido, diversos estudos correlacionam os baixos níveis de vitamina D materna com complicações pós-natais, como déficit de formação óssea, asma e autismo.<sup>3,79,80</sup> Um estudo australiano que randomizou gestantes, sendo quase 70% suficientes em 25(OH)D, que utilizaram 2.000 a 4.000 UI ao dia de vitamina D durante a gestação, evidenciou menor taxa de deficiência de 25(OH)D nos recém-nascidos de mães que suplementaram vitamina D.<sup>80</sup> O estudo Generation R avaliou 4.229 pares de gestantes/filhos ao nascimento e após 6 anos de idade.<sup>81</sup> Os autores concluíram, após o seguimento prolongado, que o déficit de 25(OH)D na gestante é um preditor significativo para síndromes do autismo na primeira infância. Além disso, lembramos que o período de lactação nos meses frios é fator de risco importante para a deficiência de 25(OH)D, esti-

mando-se sua prevalência em até 75% das lactantes com baixos níveis de vitamina D, devendo também não apenas ser monitorada a fase gestacional, mas serem mantidos a reposição e ajustes de doses de suplementação durante a fase de amamentação.<sup>2,3,79,82</sup>

### Síndrome de ovários policísticos (SOP) – reprodução assistida – endometriose

Outros estudos também alertam para uma relevância da suplementação de 25(OH)D em diferentes situações da saúde feminina, algumas bastante comuns em nosso dia-a-dia de consultório, como a síndrome de ovários policísticos (SOP), endometriose e problemas relacionados à fertilidade conjugal.<sup>83-85</sup> Estima-se um efeito positivo da reposição de vitamina D em pacientes com SOP, com melhora do perfil metabólico e ação ovariana em nível de VDR. Os baixos níveis de 25(OH)D parecem se relacionar com redução da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) circulante, com aumento dos níveis de testosterona livre, além de uma desregulação do metabolismo do cálcio, com consequente atresia folicular, além de os baixos níveis de 1,25(OH)D levarem a maior resistência insulínica, que tem papel sabidamente conhecido em casos de SOP.<sup>83</sup> Em metanálise, He et al<sup>83</sup> demonstraram correlação negativa de 25(OH)D sérica com IMC, glicemia em jejum e pós-estímulo, e positiva com polimorfismos do VDR. Os autores consideraram um melhor padrão menstrual com a reposição adequada de 25(OH)D. Em uma publicação mais recente, analisando 9 RCTs, envolvendo 502 mulheres com SOP, verificou-se maior desenvolvimento de folículos dominantes no grupo suplementado, além de melhora do padrão menstrual quando da associação de vitamina D e metformina em comparação a metformina isolada.<sup>85</sup>

A associação de deficiência da vitamina D também foi relatada em casos de endometriose, inclusive com estágios mais avançados. Verificou-se maior proporção de estágios 3 e 4 com níveis de 25(OH) < 20 ng/mL e associação com marcadores inflamatórios.<sup>84</sup> Os autores consideram a necessidade de investigar os níveis de 25(OH)D nesse grupo de pacientes e avaliar a suplementação como possível nova abordagem nesses casos. Diversos estudos mostram a relação ente baixos níveis de 25(OH)D e infertilidade conjugal.<sup>2,86,87</sup> Um estudo recente em clínica de infertilidade com 1.072 mulheres, com idade média de 36 anos, encontrou 89% das mulheres com 25(OH)D < 30 ng/mL, diretamente associada a casos de endometriose.<sup>86</sup> Além disso, os baixos níveis de 25(OH)D em mulheres inférteis parecem afetar os resultados dos tratamentos de fertilização in vitro (FIV). Polyzos et al estudaram 368 mulheres inférteis submetidas a transferência embrionária única; apenas 41% das mulheres deficientes obtiveram sucesso no resultado em comparação a 54% do grupo controle<sup>87</sup>; e os níveis de vitamina D no fluido folicular foram preditores de sucesso na FIV.<sup>88</sup> Esses dados são resumidos em uma ampla metanálise recente, em que Chu et al analisam os resultados de cinco grandes estudos envolvendo 1.700 mulheres. Os autores concluem que mulheres com níveis mais elevados de 25(OH)D no sangue (> 30 ng/mL) possuem mais chances de atingir a concepção e gestação futura.<sup>89</sup>

Lembramos que a infertilidade associada à deficiência de 25(OH)D também afeta os homens e merece, portanto, abordagem clínica nesses casos, com atuação da 1,25(OH)D tanto em nível da espermatogênese quanto da produção hormonal de testosterona. Pilz et al, em RCT com homens acima do peso, evidenciaram uma melhora significativa dos níveis de testosterona total, livre e biodisponível após 1 ano de uso de 3.332 UI de vitamina D ao dia, em comparação ao placebo.<sup>90</sup> Quanto à fertilidade, Blomberg Jensen et al conduziram um estudo com 330 homens inférteis e deficientes de vitamina D (< 20 ng/mL), com reposição de vitamina D em dose de ataque elevada (300.000 UI), seguida de 1.400 UI ao dia, associada a 500 mg de cálcio por ~ 6 meses. Os níveis médios de 25(OH)D ao final do estudo ficaram entre 80 e 90 ng/mL, não havendo nenhum caso de toxicidade.<sup>91</sup> Verificou-se uma maior taxa de gestações espontâneas, de nascidos vivos 2 vezes maior e de gestações por reprodução assistida (FIV) no grupo suplementado com níveis de 25(OH)D > 40 ng/mL em comparação ao placebo.<sup>91</sup>

### Vitamina D nas doenças respiratórias

Segundo a literatura atual, a vitamina D parece se correlacionar de forma positiva com o aparecimento e a gravidade da asma na primeira infância e negativamente com o uso de corticoide.<sup>2,92-95</sup> Os poucos dados a respeito do papel da 25(OH)D nos quadros respiratórios, bem como estudos com pequenas amostras e baixo tempo de seguimento, são fatores limitantes para definir um ponto de corte de 25(OH)D nesses casos, tanto como preditor de doença como de melhora de tratamento.<sup>92-94</sup> Um estudo controlado com o uso de 1.200 UI ao dia de 25(OH)D em crianças evidenciou redução de 83% de chance no risco de exacerbação da asma. Estima-se que doses

mais elevadas de vitamina D, entre 4.000 e 5.000 UI ao dia, possam ter um efeito imunomodulador mais eficaz na função pulmonar.<sup>92</sup> Um estudo interessante avaliou 9.268 mulheres grávidas randomizadas para 4.400 UI ao dia versus 400 UI ao dia durante a gestação. A taxa de mulheres que atingiram níveis de 25(OH)D > 30 ng/mL foi cerca de 2 vezes maior no grupo “dose alta” versus dose-padrão (75 versus 34%, respectivamente) e resultou em uma taxa 6% menor de asma na primeira infância após 3 anos de seguimento pós-parto.<sup>93</sup> A análise de dois grandes estudos combinados sobre o tema corrobora esse achado, com resultados bastante expressivos.<sup>95</sup> Os autores demonstraram 25% menos risco de asma em crianças de mães gestantes que suplementaram 4.000 UI/dia (estudo VDAART, n = 806) e 2.400 UI/dia (estudo COPSAC<sub>2010</sub>, n = 581), especialmente mulheres que atingiram o alvo de 25(OH)D > 30 ng/mL. Novos estudos são necessários para melhor esclarecer o real papel da deficiência e da reposição de vitamina D em relação às doenças respiratórias.

### Vitamina D – tratamento e prevenção

Segundo os consensos americano<sup>3</sup> e brasileiro,<sup>2</sup> não se indica a suplementação de vitamina D de forma generalizada para toda população (“evidência A”), mas sim para indivíduos de maior risco, com insuficiência (< 30 ng/mL) de 25(OH)D comprovada, em que se observaram maiores benefícios com o tratamento. A complementação pela dieta e aporte nutricional, juntamente com a exposição solar de 15 minutos ao dia em ~ 20% de área corporal, deve ser estimulada em nosso meio. As necessidades diárias de vitamina D são detalhadas na ►Tabela 3. O metabólito mais comumente usado no Brasil é o colecalciferol, ou vitamina D3, que tem meia-vida mais prolongada que a D2, permitindo o uso de

**Tabela 3** Recomendações de necessidades diárias de vitamina D para a população conforme a faixa etária

Grupo etário	US RDA	Endocrine Society Necessidade diária	Máxima dose tolerável
RN (bebês) < 1 ano	400ui	400 - 1000 ui	2000 ui
Crianças (1-8 anos)	600 ui	600 – 1000 ui	4000 ui
Homens/mulheres (9-18 anos)	600 ui	600 - 1000 ui	4000 ui
Homens/mulheres (> 19-70 anos)	600 ui	1500 - 2000 ui	10.000 ui
Homens/mulheres (>70 anos)	800 ui	1500 - 2000 ui	10.000 ui
Gestante / Lactante	600 ui	1500 - 2000 ui	10.000 ui

Adaptada de: Holick et al.<sup>3</sup>

doses semanais e até mensais para o aporte de vitamina D. Além disso, diversos testes laboratoriais são específicos para detectar 25(OH)D3, dificultando o monitoramento quando do uso clínico de vitamina D2. Assim sendo, esse painel entende que o uso de vitamina D3 como forma de tratamento parece o mais adequado e facilmente disponível para a população.

Em uma análise americana recente envolvendo ~ 39.000 indivíduos, com idade média de 46 anos, verificou-se um aumento no consumo de suplementos de vitamina D em doses > 1.000 e 4.000 UI ao dia, respectivamente, de 0,3% para 18% e 3% dessa população, entre os períodos de anos 2000/2005, quando comparados aos anos 2013/2014; esse aumento de usuários de doses > 4.000 UI ao dia foi verificado principalmente em mulheres > 70 anos e de pele clara.<sup>96</sup>

Quanto ao esquema de tratamento, em geral, devem-se levar em conta o diagnóstico estabelecido e a severidade da deficiência, bem como os níveis de PTH no sangue, CTx e osteocalcina, que podem indicar uma remodelação óssea já instalada e maior risco de perda de massa óssea, bem como fraturas. Estima-se que níveis de 25(OH)D > 12 ng/mL evitariam raquitismo e osteomalácia; no entanto, apenas níveis > 24 ng/mL evitariam hiperparatireoidismo secundário, bem como redução do risco de fraturas e quedas.<sup>2,3,22,97</sup> Em se tratando de osteoporose, a recomendação da literatura é de manter níveis > 30 ng/mL. De acordo com a *Endocrine Society*, esse nível de 25(OH)D deve ser o alvo terapêutico mínimo a se buscar em pacientes de grupo de risco,<sup>3</sup> podendo-se utilizar uma dose de ataque com cápsulas de alta concentração, seguida de uma dose de manutenção por 6 a 8 semanas, conforme demonstrado na ► **Tabela 4**. Estima-se um aumento de 0,7 a 1 ng/mL nos níveis séricos de 25(OH)D para cada 100 UI de vitamina D suplementadas por via oral, em cápsulas ou comprimidos<sup>1-3</sup>; devem-se levar em consideração as diversas variáveis envolvidas na curva dose-resposta, especialmente a absorção intestinal. Para a deficiência de 25(OH)D, estima-se que doses > 1.000 UI ao dia serão possivelmente necessárias para níveis de 25(OH)D adequados > 30 ng/mL.

Em população institucionalizada, um estudo randomizado por placebo demonstrou que 3.700 UI diárias de vitamina D por 6 meses resultaram em uma elevação dos níveis séricos de 25(OH)D para média de 34 ng/mL (alvo > 30 ng/mL) em comparação com 20 ng/mL do grupo placebo, sem evidência de complicações como hipercalemia.<sup>98</sup> O uso de análogos da vitamina D (calcitriol) deve se restrito a situações específicas de maior gravidade, como IRC avançada, doença mediada por FGF23, hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo secundário refratário ao tratamento.

Indivíduos obesos, em uso de anticonvulsivantes orais e com síndromes de má absorção podem necessitar de doses duas a três vezes maiores.<sup>1-3</sup> Para pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, a *Endocrine Society* recomenda doses mais elevadas de vitamina D, com um esquema inicial de 50.000 UI por dia, via oral, por 2 semanas, seguidas de 1.000 UI ao dia, de 3 a 6 semanas; em casos de má absorção severa, os autores recomendam doses mais elevadas, variando de 1 a 3 vezes ao dia, de até 50.000 UI de vitamina D.<sup>3</sup> Já a sociedade cirúrgica sugere ao menos 3.000 UI ao dia de vitamina D, por via oral, com alvo dos níveis de 25(OH)D > 30 ng/mL.<sup>65</sup> Doses orais de até 10.000 UI administradas por via oral, por ~ 5 meses, não evidenciaram aumento de risco para hipercalemia, hipercalemiúria e toxicidade.<sup>99</sup> Estudo com 3.667 participantes mostrou que apenas 1,8% usou doses > 10.000 UI ao dia, sendo o risco de toxicidade (25(OH)D > 100 ng/mL) baixo, quando do uso de doses < 30.000 UI ao dia.<sup>100</sup>

O risco de toxicidade é considerado aumentado quando do uso de doses empíricas sem base científica, monitorização deficiente do paciente (> 3 meses sem supervisão) e vias de administração não testadas, como formulações magistrais e injetáveis.<sup>101</sup> Com base no exposto, o presente painel recomenda o uso de drogas orais pela segurança e ampla literatura até o momento, não considerando seguro o uso de formulações magistrais e/ou injetáveis, dada a escassez de dados científicos. Não é conhecida a curva dose-resposta em manipulações injetáveis, tampouco os benefícios, meia-vida, impacto clínico e risco de toxicidade. Consideramos, assim, o

**Tabela 4** Doses de tratamento (“ataque”) e de manutenção para a população de risco para deficiência de vitamina D

Grupo	Dose de ataque	Dose de manutenção
Crianças / adolescentes (1-18 anos)	2000 ui / dia ou 50.000 ui/ semana por 6 semanas	600-1000 ui/dia para 25OHVD > 30ng/mL
Adultos (> 19 anos)	6000 ui / dia ou 50.000 ui / semana por 8 semanas	1500-2000 ui/dia para 25OHVD > 30ng/mL

Adaptada de: Holick et al.<sup>3</sup>



**Fig. 1** Proposta de tratamento para deficiência/insuficiência de vitamina D\*, com alvo de 25(OH)D > 30 ng/mL, em população geral de risco (excluindo gestantes). Adaptada de: Maeda et al<sup>2</sup> / Holick et al<sup>3</sup> \* Recomendação da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN), com base nos consensos Brasileiro e Americano.<sup>2,3</sup>

esquema abaixo (► **Figura 1**) para o tratamento como base, levando-se em consideração as individualidades de cada caso e a necessidade de doses mais elevadas em situações específicas, bem como o uso diário em gestantes, como já debatido no presente documento.

## Considerações Finais

A hipovitaminose D é um problema de saúde pública que atinge todas as idades e está associada a uma série de doenças comuns em nosso meio, especialmente a obesidade e doenças metabólicas, além de possivelmente aumentar a prevalência de diversas outras doenças como o câncer e as doenças autoimunes, respiratórias e relacionadas à saúde reprodutiva. O diagnóstico deve ser buscado na população de alto risco, mas não se esquecendo de atletas, indivíduos saudáveis que buscam melhora da performance, da prevenção de câncer e doenças autoimunes, em que se objetivam níveis séricos de 25(OH)D > 30 a 40 ng/mL pelo menos.<sup>2,3</sup>

Medidas preventivas como ajustes nutricionais, maior prática de exercício físico, incluindo atividades ao ar livre e maior exposição solar (não havendo contraindicações dermatológicas) devem ser amplamente estimuladas na população geral.<sup>2,3</sup>

O diagnóstico deve ser estabelecido pela dosagem sanguínea de 25(OH)D, e o tratamento ideal é a suplementação da vitamina D3, na forma oral, em cápsulas ou comprimidos, em uso diário ou semanal, conforme cada caso.<sup>2,3</sup>

O presente painel corrobora a opinião da *Endocrine Society*<sup>3</sup> em buscar níveis de 25(OH)D de pelo menos > 30 ng/mL, claramente associados à redução de quedas, fraturas e morbidade, além dos diversos benefícios extraósseos demonstrados recentemente na literatura.

A dose diária deve ser individualizada; doses de 3.000 a 5.000 UI ao dia mostram-se extremamente seguras em

diversos estudos e relacionadas com maior sucesso na obtenção dos alvos de 25(OH)D > 30 ng/mL. Atenção especial deve ser dada a gestantes, lactantes, obesos e pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.<sup>2,3</sup>

Novos estudos com maior tempo de seguimento e randomizados, com doses mais elevadas diárias e em pacientes insuficientes de vitamina D são necessários para maior elucidação dos riscos/benefícios da suplementação de vitamina D em diversas situações de interesse clínico recente, especialmente relacionadas às ações extraesqueléticas da vitamina D.

## Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## Referências

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(03):266–281
- Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, et al; Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(05):411–433
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(07):1911–1930
- Ribas Filho D, Suen VMM. Tratado de nutrologia. 2 ed. São Paulo: Manole; 2018
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20(11):1807–1820
- Gago LC, Gago FCP. Atualidades sobre o tratamento da sarcopenia: revisão de literatura. *Int J Nutrology*. 2016;9(04):254–271
- Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(12):1234–1243
- Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord* 2013;13:14
- Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(01):CD007470
- Elkhoury JM, Reineks EZ, Wang S. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in measurement of vitamin D metabolites and analogues. *Clin Biochem* 2011;44(01):6676
- Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. (SBEM) – Intervalos de referência da vitamina D [25(OH)D]. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia>. Acesso em: 06 set. 2019
- McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;8(Suppl 2):S3–S6
- Pedrosa MAC, Castro ML. Papel da vitamina D na função neuromuscular. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(04):495–502
- Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. [Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among

- patients from ambulatories]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52(03):482–488
- 15 Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112(08):659–662
  - 16 Degerud E, Nygård O, de Vogel S, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Mortality in Patients With Suspected Stable Angina Pectoris. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(03):1161–1170
  - 17 Larson-Meyer DE, Willis KS. Vitamin D and athletes. *Curr Sports Med Rep* 2010;9(04):220–226
  - 18 von Hurst PR, Beck KL. Vitamin D and skeletal muscle function in athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(06): 539–545
  - 19 Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32(03):210–216
  - 20 McDonnell SL, Baggerly C, French CB, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations  $\geq 40$  ng/ml Are Associated with  $>65\%$  Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2016;11(04):e0152441
  - 21 Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al; US Preventive Services Task Force. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;319(15):1592–1599
  - 22 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257–2264
  - 23 Canto-Costa MH, Kunii I, Hauache OM. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(01):91–98
  - 24 Werutsky CA. *Nutrologia esportiva*. 2 ed. Porto Alegre: Ed. Pallotti; 2016
  - 25 Capiati D, Benassati S, Boland RL. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells. *J Cell Biochem* 2002;86(01): 128–135
  - 26 Gunton JE, Girgis CM, Baldock PA, Lips P. Bone muscle interactions and vitamin D. *Bone* 2015;80:89–94
  - 27 Grimaldi AS, Parker BA, Capizzi JA, et al. 25(OH) vitamin D is associated with greater muscle strength in healthy men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45(01):157–162
  - 28 Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $>$  or  $=60$  y. *Am J Clin Nutr* 2004;80(03):752–758
  - 29 Wolman R, Wyon MA, Koutedakis Y, Nevill AM, Eastell R, Allen N. Vitamin D status in professional ballet dancers: winter vs. summer. *J Sci Med Sport* 2013;16(05):388–391
  - 30 Galan F, Ribas J, Sánchez-Martínez PM, Calero T, Sánchez AB, Muñoz A. Serum 25-hydroxyvitamin D in early autumn to ensure vitamin D sufficiency in mid-winter in professional football players. *Clin Nutr* 2012;31(01):132–136
  - 31 De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, et al; Expert Panel. 2014 Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad: 1st International Conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International Conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. *Br J Sports Med* 2014;48(04):289
  - 32 Dahlquist DT, Dieter BP, Koehle MS. Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery. *J Int Soc Sports Nutr* 2015;12:33
  - 33 Forney LA, Earnest CP, Henagan TM, Johnson LE, Castleberry TJ, Stewart LK. Vitamin D status, body composition, and fitness measures in college-aged students. *J Strength Cond Res* 2014;28(03):814–824
  - 34 Ardestani A, Parker B, Mathur S, et al. Relation of vitamin D level to maximal oxygen uptake in adults. *Am J Cardiol* 2011;107(08): 1246–1249
  - 35 Fitzgerald JS, Peterson BJ, Warpeha JM, Wilson PB, Rhodes GS, Ingraham SJ. Vitamin D status and V[combining dot above]O<sub>2</sub>peak during a skate treadmill graded exercise test in competitive ice hockey players. *J Strength Cond Res* 2014;28(11): 3200–3205
  - 36 Barker T, Schneider ED, Dixon BM, Henriksen VT, Weaver LK. Supplemental vitamin D enhances the recovery in peak isometric force shortly after intense exercise. *Nutr Metab (Lond)* 2013; 10(01):69
  - 37 Jastrzębska M, Kaczmarczyk M, Jastrzębski Z. Effect of vitamin D supplementation on training adaptation in well-trained soccer players. *J Strength Cond Res* 2016;30(09):2648–2655
  - 38 Jastrzębski Z. Effect of vitamin D supplementation on the level of physical fitness and blood parameters of rowers during the 8-week high intensity training. *Facicula Educ Fiz Şi Sport* 2014; 2:57–67
  - 39 Cederholm T, Morley JE. Sarcopenia: the new definitions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(01):1–4
  - 40 Di Monaco M, Vallerio F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52(01):71–74
  - 41 Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(09):740–747
  - 42 Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5766–5772
  - 43 Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010;170(13):1135–1141
  - 44 Okereke OI, Reynolds CF III, Mischoulon D, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial-Depression Endpoint Prevention (VITAL-DEP): Rationale and design of a large-scale ancillary study evaluating vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for prevention of late-life depression. *Contemp Clin Trials* 2018;68:133–145
  - 45 Jhee JH, Kim H, Park S, et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with depression in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2017;12(02):e0171009
  - 46 Banerjee A, Khemka VK, Roy D, et al. Role of Pro-Inflammatory Cytokines and Vitamin D in Probable Alzheimer's Disease with Depression. *Aging Dis* 2017;8(03):267–276
  - 47 de Koning EJ, Lips P, Penninx BWJH, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: the D-Vitaal study, a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2019;110(05):1119–1130
  - 48 Alavi NM, Khademalhosseini S, Vakili Z, Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2019;38(05):2065–2070
  - 49 Li H, Sun D, Wang A, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Depression in Older Adults: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019;27(11):1192–1202
  - 50 Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(10):2238–2243
  - 51 Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005;28(05):1228–1230

- 52 Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36(05):1422–1428
- 53 Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;176(01):R1–R14
- 54 Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al; D2d Research Group. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(06):520–530
- 55 Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpahan F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;148:1–9
- 56 Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes* 2011;2011:495101
- 57 Gul A, Ozer S, Yilmaz R, et al. Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Nutr Hosp* 2017;34(02):323–329
- 58 Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97(04):774–781
- 59 Kim MK, Baek KH, Song KH, et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3250–3256
- 60 Pannu PK, Zhao Y, Soares MJ. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and meta-regression analysis. *Nutr Res* 2016;36(03):201–213
- 61 Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(06):464–470
- 62 Gangloff A, Bergeron J, Pelletier-Beaumont E, et al. Effect of adipose tissue volume loss on circulating 25-hydroxyvitamin D levels: results from a 1-year lifestyle intervention in viscerally obese men. *Int J Obes* 2015;39(11):1638–1643
- 63 Himbert C, Ose J, Delphan M, Ulrich CM. A systematic review of the interrelation between diet- and surgery-induced weight loss and vitamin D status. *Nutr Res* 2017;38:13–26
- 64 Karefylakis C, Näslund I, Edholm D, Sundbom M, Karlsson FA, Rask E. Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence of hypovitaminosis D and raised PTH levels. *Obes Surg* 2014;24(03):343–348
- 65 Chakhtoura M, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Vitamin D Metabolism in Bariatric Surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(04):947–982
- 66 Roosta S, Kharadmand M, Teymoori F, Birjandi M, Adine A, Falahi E. Effect of vitamin D supplementation on anthropometric indices among overweight and obese women: A double blind randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(04):537–541
- 67 Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9(03):227–231
- 68 Chandler PD, Buring JE, Manson JE, et al. Circulating Vitamin D Levels and Risk of Colorectal Cancer in Women. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8(08):675–682
- 69 de Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC, Machado M, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;174:284–289
- 70 Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2014;34(03):1163–1166
- 71 Xie DD, Chen YH, Xu S, et al. Low vitamin D status is associated with inflammation in patients with prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8(13):22076–22085
- 72 Hu MJ, Zhang Q, Liang L, et al. Association between vitamin D deficiency and risk of thyroid cancer: a case-control study and a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2018;41(10):1199–1210
- 73 Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296(23):2832–2838
- 74 Inoue N, Watanabe M, Ishido N, et al. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol* 2014;178(02):262–269
- 75 Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2014;37(05):473–476
- 76 Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999;42(01):51–54
- 77 Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013;5(09):3551–3562
- 78 Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med* 2015;18(03):222–227
- 79 Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169
- 80 Rodda CP, Benson JE, Vincent AJ, Whitehead CL, Polykov A, Vollenhoven B. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: an open-label randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(03):363–368
- 81 Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Mol Psychiatry* 2018;23(02):240–246
- 82 Gellert S, Ströhle A, Hahn A. Breastfeeding women are at higher risk of vitamin D deficiency than non-breastfeeding women - insights from the German VitaMinFemin study. *Int Breastfeed J* 2017;12:19
- 83 He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015;7(06):4555–4577
- 84 Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(06):2371–2379
- 85 Fang F, Ni K, Cai Y, Shang J, Zhang X, Xiong C. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract* 2017;26:53–60
- 86 Pagliardini L, Vigano' P, Molgora M, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients* 2015;7(12):9972–9984
- 87 Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2014;29(09):2032–2040
- 88 Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(01):201–206
- 89 Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018;33(01):65–80

- 90 Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011;43(03):223–225
- 91 Blomberg-Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Effects of Vitamin D Supplementation on Semen Quality, Reproductive Hormones, and Live Birth Rate: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(03):870–881
- 92 Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(05):995–1000
- 93 Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(04):362–370
- 94 Nogueira-de-Almeida CA, Mello ED. *Nutrologia pediátrica - Prática Baseada em Evidências*. São Paulo: Manole; 2016
- 95 Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12(10):e0186657
- 96 Rooney MR, Harnack L, Michos ED, Ogilvie RP, Sempos CT, Lutsey PL. Trends in Use of High-Dose Vitamin D Supplements Exceeding 1000 or 4000 International Units Daily, 1999–2014. *JAMA* 2017;317(23):2448–2450
- 97 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692
- 98 Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54(04):291–300
- 99 Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77(01):204–210
- 100 Garland CF, French CB, Baggerly LL, Heaney RP. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res* 2011;31(02):607–611
- 101 Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Gadpayle AK. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. *Nutrition* 2017;34:76–81