



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Terapia medicamentosa para indivíduos saudáveis com níveis séricos baixos de vitamina D: uma revisão sistemática**

**Luciana Carla Belém dos Santos**

Salvador (Bahia)  
Agosto, 2016

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

S237 // Dos Santos, Luciana Carla Belém dos Santos

Terapia medicamentosa para indivíduos saudáveis com níveis séricos baixos de vitamina D: uma revisão sistemática / Luciana Carla Belém dos Santos. -(Salvador, Bahia): LCB, dos Santos, 2016

vii; 33p.: il

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professora orientadora: Luciana Mattos Barros Oliveira

Palavras chaves: Deficiência de vitamina D; 2. Indivíduos saudáveis; 3. Suplementação medicamentosa.

I. Oliveira, Luciana Mattos Barros Oliveira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU:616-008.64



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## Monografia

# **Terapia medicamentosa para indivíduos saudáveis com níveis séricos baixos de vitamina D: uma revisão sistemática**

**Luciana Carla Belém dos Santos**

Professora orientadora: **Luciana Mattos Barros Oliveira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2016

**Monografia:** *Terapia medicamentosa para indivíduos saudáveis com níveis séricos baixos de vitamina D: uma revisão sistemática*, de **Luciana Carla Belém dos Santos**.

Professora orientadora: **Luciana Mattos Barros Oliveira**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Luciana Mattos Barros Oliveira** (Presidente, Professora orientadora), Professora do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria Betânia Pereira Toralles**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Ubirajara Barroso Júnior**, Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Valéria Gusmão Bittencourt**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

Aos Meus Pais, **Darcy e Luiz**  
Aos meus irmãos, **Fábio e**  
**Marcelo**

## **EQUIPE**

- Luciana Carla Belém dos Santos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.  
Correio-e: [lucianabelem.lcbs@gmail.com](mailto:lucianabelem.lcbs@gmail.com);
- Luciana Mattos Barros Oliveira, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA;

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora Luciana Mattos Barros Oliveira, por sanar minhas inquietações acerca deste trabalho, pela disponibilidade, zelo e carinho;
- ◆ Aos professores doutores Maria Betânia Toralles, Ubirajara Barroso Júnior e Valéria Gusmão, e ao Doutorando Erenaldo Júnior, membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela disponibilidade e conhecimento transmitidos.
- ◆ Ao professor Felipe Fregni, pelo amor e dedicação ao ensino à nova geração de pesquisadores clínicos;
- ◆ Ao grupo de pesquisas e estudos em Endocrinopatias na Gestação, em especial à Dra Alina Feitosa, à Dra Olívia Bomfim e à estudante Juliana Mesquita, por demonstrarem a todo momento aquilo que considero essencial na Medicina e na Pesquisa: amor, dedicação, compromisso, seriedade e busca constante pelo aperfeiçoamento;
- ◆ Às amigas que a Medicina me deu, em especial, à Camila Pereira, Lílian Schlang, Rafaela Sant`Anna, Ticiane Sant`Anna e Paula Seixas, por me ouvirem, apoiarem e serem meu incentivo constante durante toda essa fase do meu aprendizado;
- ◆ Ao futuro colega de profissão Rodolfo Queiroz, pela escuta e incentivo;
- ◆ À minha instrutora e amiga Ananda Mensitieri, diretora do DeRose Method sede Rio Vermelho, pela ajuda indireta através do ensino diário de uma cultura que contempla o aprimoramento físico, emocional, mental e intuitivo e a realização pessoal.

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURA, GRÁFICOS, QUADRO E TABELAS</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
<b>IV. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>7</b>
IV.1. Fontes de vitamina D e seu metabolismo	7
IV.2. Funções da 1,25-hidroxivitamina D	9
IV.3. Definição e prevalência da deficiência de vitamina D	10
IV.4. Causas da deficiência de vitamina D	11
IV.5. Fatores relacionados à biodisponibilidade de vitamina D	11
IV.6. Parâmetros bioquímicos utilizados na avaliação da vitamina D	12
IV.7. Técnicas de dosagem mais utilizadas	13
IV.8. Requerimentos de vitamina D	13
IV.9. Estratégias de tratamento	14
IV.10. Intoxicação por vitamina D	14
<b>V. METODOLOGIA</b>	<b>15</b>
V.1. Desenho do estudo	15
V.2. Delineamento do estudo	15
V.3. Desfechos	15
V.4. Critérios de inclusão	15
V.5. Critérios de exclusão	16
V.6. Localização dos estudos	16
V.7. Estratégia para identificação dos artigos	16
V.8. Análise dos estudos selecionados	17
V.9. Coleta de dados	18
V.10. Análise e apresentação dos resultados	18
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>19</b>
VI.1. Seleção dos estudos	19
VI.2. Extração dos dados	19
VI.2.1. Características da amostra de estudo	19
VI.2.2. Critérios de exclusão	19
VI.2.3. Grupos de intervenção estudados	20
VI.2.4. Técnicas de dosagem	20
VI.2.5. Formas de apresentação farmacêutica	21
VI.2.6. Dosagem terapêutica e Tempo de uso	21
VI.2.8. Desfecho primário	21
VI.2.9. Desfecho secundário	21
VI.2.10. Efeitos adversos	21
VI.3. Avaliação da qualidade dos estudos	22



<b>VII. DISCUSSÃO</b>	<b>23</b>
<b>VIII. CONCLUSÕES</b>	<b>26</b>
<b>IX. SUMMARY</b>	<b>27</b>
<b>X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>2</b>
<b>XI. ANEXO</b>	<b>32</b>
• <b>ANEXO I.</b> Fluxograma da seleção dos estudos	32
• <b>ANEXO II.</b> Análise comparativa dos trabalhos quanto à metodologia utilizada.	33

## ÍNDICE

### ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

#### FIGURAS

<b>FIGURA I.</b> Colecalciferol ou Vitamina D3.	7
<b>FIGURA II.</b> Ergocalciferol ou Vitamina D2.	7
<b>FIGURA III.</b> 1,25-diidroxicolecalciferol, forma ativa da vitamina D.	8
<b>FIGURA IV.</b> 1,25-diidroxiergocalciferol, forma ativa da vitamina D.	8
<b>FIGURA V.</b> Metabolismo da Vitamina D <sup>7</sup>	8
<b>FIGURA VI.</b> Metabolismo da Vitamina D <sup>19</sup>	9
<b>FIGURA VII.</b> Parâmetros clínicos utilizados para avaliação da vitamina D.	12
<b>FIGURA VIII.</b> Fatores que influenciam o valor total de 25[OH]D <sup>17</sup>	17
<b>FIGURA IX.</b> Estratégias de prevenção e tratamento para deficiência de vit.D	15
<b>FIGURA X.</b> Esquema de dosagem terapêutica	23
<b>FIGURA XI.</b> Avaliação da qualidade dos artigos incluídos	24

#### QUADROS

<b>QUADRO I.</b> Status da Vitamina D baseado na concentração do Calcidiol <sup>7</sup>	11
---	----

#### GRÁFICOS

<b>GRÁFICO I.</b> Distribuição dos estudos selecionados de acordo com o SJR	25
---	----

#### TABELAS

<b>TABELA 1.</b> Análise comparativa dos trabalhos quanto à metodologia utilizada.	32
--	----

#### SIGLAS

**25(OH)D** – vitamina D sérica

## I. RESUMO

### **TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM NÍVEIS SÉRICOS BAIXOS DE VITAMINA D: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

A Vitamina D constitui um grupo de compostos de esteroide essencial ao organismo humano devido às suas funções endócrinas, autócrinas, parácrinas e epigenéticas. Estudos mostram uma provável relação entre a deficiência de vitamina D, uma pandemia, e a patogênese de comorbidades importantes como doenças autoimunes, obesidade, câncer, depressão, osteoporose, asma, dentre outras. Devido às lacunas na literatura científica referentes aos efeitos e aos critérios de tratamento de reposição hormonal em indivíduos aparentemente saudáveis com baixos níveis de vitamina D, torna-se relevante saber quando deve-se tratá-los, a fim de estabelecer condutas na prática clínica. **Objetivo:** Compilar publicações referentes à adoção de tratamento com Colecalciferol (vitamina D2) ou Ergocalciferol (vitamina D3) em indivíduos saudáveis com baixos níveis plasmáticos de Vitamina D. **Metodologia:** Revisão sistemática de artigos originais obtidos nos seguintes bancos de domínio público: COCHRANE, PUBMED, LILACS e SCIELO, cujos argumentos de busca foram: *vitamin D deficiency AND healthy participants*. A escala de qualidade utilizada para avaliação do risco de vieses dos ensaios clínicos foi o Método de Colaboração Cochrane. **Resultados:** Os critérios de inclusão do estudo foram atendidos por quatro ensaios clínicos controlados envolvendo 205 participantes. Quanto à avaliação qualitativa, dois artigos foram classificados como estudos com alto risco de vieses. Não foram descritos benefícios e riscos clínicos desta terapêutica. Todas as intervenções apresentadas foram eficazes em elevar os níveis plasmáticos de calcidiol, bem como reverter o quadro de deficiência ou insuficiência em vitamina D. **Conclusão:** Mais estudos são necessários para avaliar a associação da suplementação da vitamina D com desfechos clínicos relevantes a fim de estabelecer uma prática médica voltada para a prevenção de doenças crônicas e patologias ósseas.

Palavras-chaves: 1. Deficiência de vitamina D; 2. Indivíduos saudáveis; 3. Suplementação medicamentosa.

## **II. OBJETIVO(S)**

### PRINCIPAL

Compilar publicações referentes à adoção de tratamento com vitamina D2 ou D3 em indivíduos aparentemente saudáveis com baixos níveis plasmáticos de Vitamina D.

### SECUNDÁRIOS

1. Identificar os benefícios e os riscos da reposição hormonal com vitamina D;
2. Fomentar argumentação quanto à tomada de decisão em relação à adoção ou não da reposição de vitamina D em pacientes com baixos níveis plasmáticos deste hormônio, como medida de Saúde Pública.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

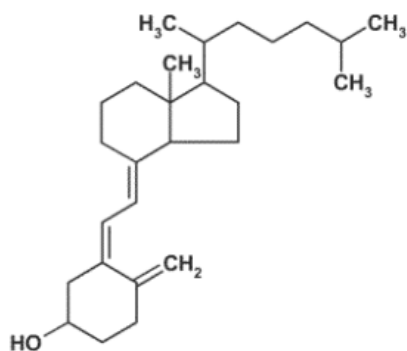
A deficiência em vitamina D é um dos maiores problemas nutricionais mundiais. O indivíduo é considerado deficiente em vitamina D quando os níveis séricos do composto 25-hidroxicolecalciferol está abaixo de 20 ng/mL (<50 nmol/L) de acordo com a *Endocrine Society*<sup>19,20</sup>. Evidências científicas demonstram associação entre deficiência de vitamina D e diversas doenças. Dentre elas, destacam-se as doenças esqueléticas como raquitismo, osteomalácia, osteopenia, osteoporose, deformidades esqueléticas e retardo no crescimento, uma vez que, a vitamina D possui papel fundamental no metabolismo ósseo. Devido à descoberta da presença do receptor da vitamina D e da maquinaria de conversão do composto em metabólito ativo em diferentes células e tecidos orgânicos, muitos estudos investigam a associação deste nutriente em patologias crônicas e não esqueléticas como cânceres, doenças autoimunes, infecciosas e cardiovasculares<sup>2,7,8,14</sup>.

Existem diversas lacunas na literatura científica em relação aos parâmetros utilizados no diagnóstico de deficiência de vitamina D, à padronização nos testes diagnósticos e à dose recomendada para o tratamento farmacológico de indivíduos com níveis baixos de vitamina D com ou sem comorbidades associadas. Concomitantemente, estudos têm apontado para a importância de se estabelecer níveis séricos adequados da vitamina D devido ao seu papel fisiológico em células e tecidos bem diversificados a exemplo da estimulação de macrófagos na imunidade inata, a regulação de proliferação celular em tecidos mamários, do cólon e próstata e a estimulação da secreção de insulina em células beta pancreáticas<sup>14,19,20</sup>. Na prática médica atual, existem muitos questionamentos acerca da indicação e eficácia do tratamento medicamentoso em pacientes assintomáticos que apresentem níveis séricos baixos de vitamina D. Quando deve-se prescrever suplementação de vitamina D aos pacientes assintomáticos, porém com níveis séricos baixos de vitamina D? Qual a dose e forma farmacêutica mais eficazes diante de tantos suplementos comercializados pela indústria farmacêutica? Quais são seus riscos e benefícios? Assim, esse trabalho visa investigar as indicações do uso de suplemento medicamentoso por indivíduos saudáveis e com níveis séricos vitamina D baixos a fim de ampliar o conhecimento acerca do tema e traçar caminhos relacionados ao estabelecimento de condutas na prática clínica.

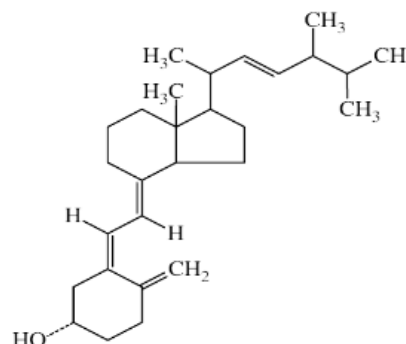
## IV. REVISÃO DA LITERATURA

### IV.1. Fontes de vitamina D e seu Metabolismo

A vitamina D é um termo genérico que inclui um grupo de compostos de esterol, metabolicamente inter-relacionados, cuja atividade hormonal é necessária à fisiologia humana e, por ser requerida em pequenas quantidades, é considerada como um micronutriente.<sup>1,9</sup> Cerca de dez compostos expressam atividade de vitamina D, no entanto, os mais importantes são o colecalciferol (vitamina D3) e o ergocalciferol (vitamina D2)<sup>8</sup>, cujos precursores são, respectivamente, o 7-dehidrocolesterol (provitamina D3) – sintetizado na pele e derivado do colesterol endógeno ou exógeno -, e o ergosterol (provitamina D2) - derivado dos alimentos de origem vegetal<sup>2,8</sup>. Nos seres humanos, as provitaminas D3 e D2 encontram-se nas células epidérmicas da camada de Malpigh e sofrem fotólise através da ação dos raios solares ultravioletas B (UVB 290-315 nm),<sup>2,7,8</sup> transformando-se em colecalciferol e ergocalciferol, respectivamente. A diferença molecular básica entre esses dois compostos consiste na presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à cadeia lateral do ergocalciferol<sup>8</sup> (**Figura I e II**). Vale ressaltar que mais de 90% do colecalciferol provém diretamente da síntese na pele<sup>2,7</sup> e cerca de 10% são obtidos de fontes dietéticas de origem animal como fígado de peixe, gema de ovo, manteiga, leite e óleos de fígado de peixes<sup>2,12</sup>. Já o ergosterol pode ser obtido em pequenas quantidades nos cogumelos e, então, convertido similarmente à vitamina D2.<sup>1,12</sup> Assim, a vitamina D (D representa D2 ou D3<sup>12</sup>) é sintetizada basicamente na pele, não enzimaticamente, por ação dos raios solares, a partir de precursores provenientes da dieta humana.

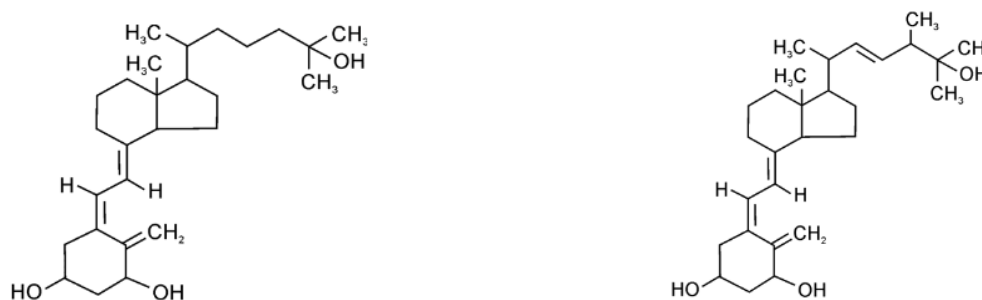


**Figura I.** Colecalciferol ou Vitamina D3.



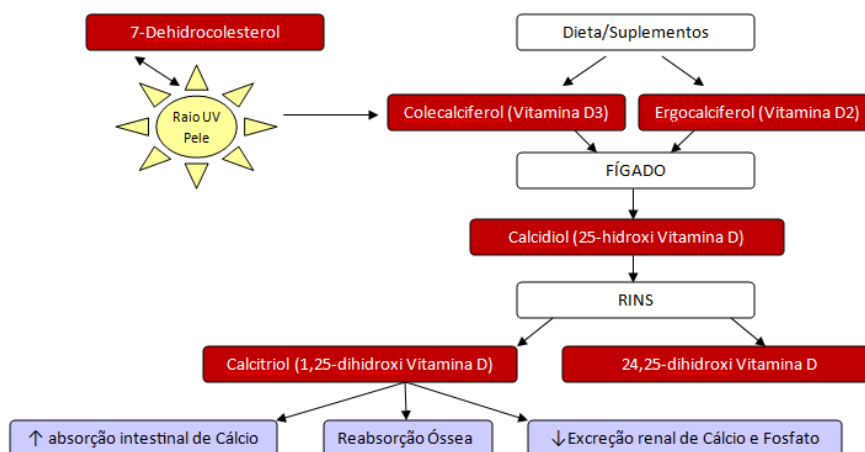
**Figura II.** Ergocalciferol ou Vitamina D2.

Ambas as formas são ativadas no fígado, através de hidroxilações na posição 25, originando o composto 25-hidroxicolecalciferol ou 25-hidroxiergocalecalciferol (25[OH]-D, 25-hidroxivitamina D, calcidiol ou calcifediol), metabólito circulante da vitamina D mais abundante<sup>9</sup>, considerado como a forma de armazenamento da vitamina D. Sequencialmente, nos rins, o calcidiol é novamente hidroxilado na posição 1, gerando a forma biologicamente ativa 1,25-diidroxicolecalciferol ou 1,25-diidroxiergocalecalciferol (**Figuras III e IV**), mais genericamente conhecidos como 1,25-diidroxivitamina D (1,25[OH]-2D ou calcitriol)<sup>7</sup>.



**Figura III e IV.** 1,25-diidroxicolecalciferol e 1,25-diidroxiergocalecalciferol, formas ativas da vitamina D.

É importante salientar que, tanto o calcidiol quanto o calcitriol são alguns dos metabólitos gerados durante o metabolismo da vitamina D, assim como a 24,25-diidroxivitamina D, o principal metabólito circulante da hidroxivitamina D, de papel biológico ainda desconhecido<sup>9</sup>. Assim, a vitamina D é metabolizada no fígado e rins através de hidroxilações sequenciais nas posições 25 e 1, respectivamente, gerando a forma ativa da vitamina D (1,25[OH]-2D ou calcitriol), cujo papel principal consiste na homeostase do cálcio e fósforo<sup>1,2,7,8</sup> (**Figura V e VI**).



**Figura V.** Metabolismo da Vitamina D (traduzido e adaptado)<sup>7</sup>

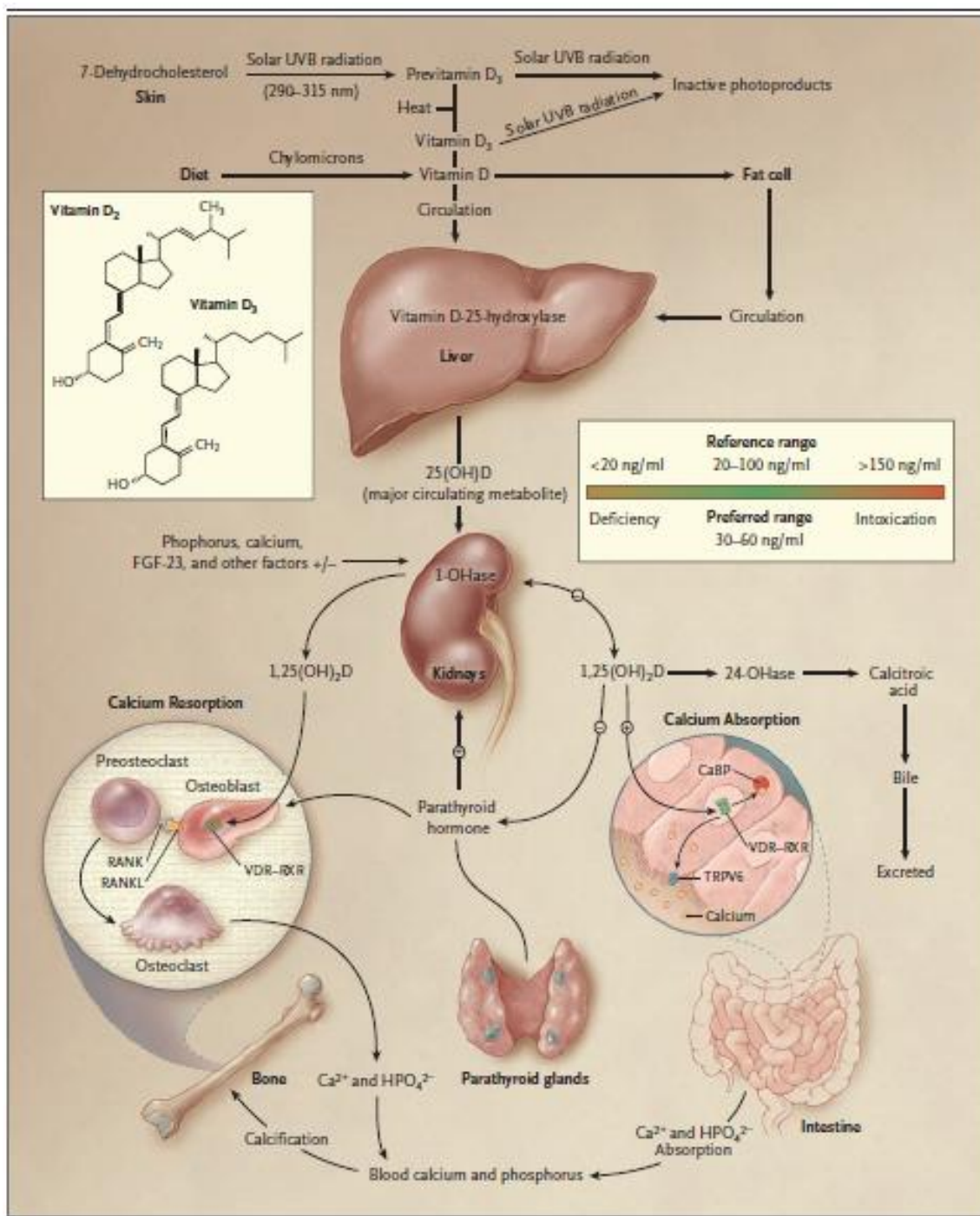


Figura VI. Metabolismo da Vitamina D (extraído de Holick et al<sup>19</sup>)

#### IV.2. Funções da Vitamina D (1,25[OH]-2D)

A 1,25-diidroxivitamina D possui papel fundamental na manutenção das concentrações de cálcio e fosfato intra e extracelulares através da regulação da absorção intestinal e excreção renal do cálcio bem como através da mobilização óssea deste



cátion juntamente com o paratormônio, hormônio secretado pela paratireoide<sup>1,2</sup>. Além dos intestinos, rins e ossos, o composto ativo da vitamina D também pode agir como um fator de regulação em outros locais do organismo como no cérebro, coração, pâncreas, tireoide, paratireoide, células mononucleares, linfócitos ativados, placenta, mamas, próstata, células cancerosas e pele<sup>2</sup>, devido à presença de receptores de vitamina D (VDR) nessas células e tecidos não envolvidos no metabolismo do cálcio e na saúde óssea<sup>11</sup>. Seu papel regulatório nesses tecidos extraesqueléticos relaciona-se à transcrição de genes correspondentes às proteínas transportadoras de cálcio, proteínas da matriz óssea e proteínas relacionadas ao retardamento da proliferação celular e promoção da diferenciação celular<sup>2</sup>. Acredita-se que todas as funções supracitadas sejam secundárias ao aumento da tomada de cálcio por essas células-alvo devido à indução e manutenção da síntese de Calbindina D (proteína envolvida no transporte intracelular do cálcio) pela 1,25-diidroxivitamina D<sup>2</sup> (**Figura VI**). Acredita-se que a vitamina D possui papéis fisiológicos amplos, sendo já atribuídas funções autócrinas, parácrinas, endócrinas e epigenéticas, cuja deficiência está associada a muitas doenças<sup>14</sup>.

### **IV.3. Definição e prevalência da deficiência da vitamina D**

A deficiência de vitamina D já é considerada uma pandemia<sup>14</sup>, constituindo, portanto, um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo<sup>12,13</sup>. Sua deficiência é mais prevalente em países onde a exposição solar é limitada pelo clima e pela cor da pele<sup>1,2,14</sup>. O desenvolvimento da deficiência da vitamina D está associado com a deterioração da saúde óssea e, em casos severos, com a hipocalcemia, raquitismo e osteomalácia em crianças e adultos<sup>1,2,7</sup>. As comorbidades que constituem maiores fatores de risco para desenvolvimento de deficiência de vitamina D são as doenças crônicas como a insuficiência renal crônica, fibrose cística e asma; desnutrição e amamentação materna exclusiva<sup>7</sup>. O uso de alguns medicamentos, a exemplo de glicocorticoides, anticonvulsivantes e agentes antirretrovirais também estão associados aos baixos níveis de vitamina D<sup>7</sup>. No entanto, uma vez que a maior fonte de vitamina D está associada à radiação solar e à pele, diversos fatores biológicos, geográficos e ambientais também se correlacionam com a concentração sérica da vitamina D no organismo humano.<sup>1,2,7,12</sup> Devido à tantas particularidades, ainda não existe um consenso claro sobre a definição de deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D<sup>17</sup>. Em todo o mundo, a prevalência de deficiência de vitamina D é altamente variável

de acordo com o nível de 25[OH]-D utilizado para definir suficiência. A seguir, encontram-se os valores utilizados por diferentes instituições internacionais como parâmetros de suficiência da vitamina D<sup>7</sup> (**QUADRO I**).

**Quadro I.** Status da Vitamina D baseado na concentração do Calcidiol (25[OH]-D) (traduzido<sup>7</sup>)

Status	Calcidiol (ng/mL)			
	AAP 2008 IOM	Endocrine Society	KDOQI	Adult – NEJM 2007
Deficiência Severa	<5	-	<5	-
Deficiência Leve a Moderada	5-15	<20	5-15	<20
Insuficiência	16-20	21-30	16-30	20-30
Suficiência	21-100	31-60	>30	31-60
Excesso	101-149	-	-	-
Intoxicação	>150	-	-	>150

AAP: American Academy of Pediatrics; IOM, Institute of Medicine; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; NEJM, New England Journal of Medicine.

#### IV.4. Causas da deficiência de vitamina D

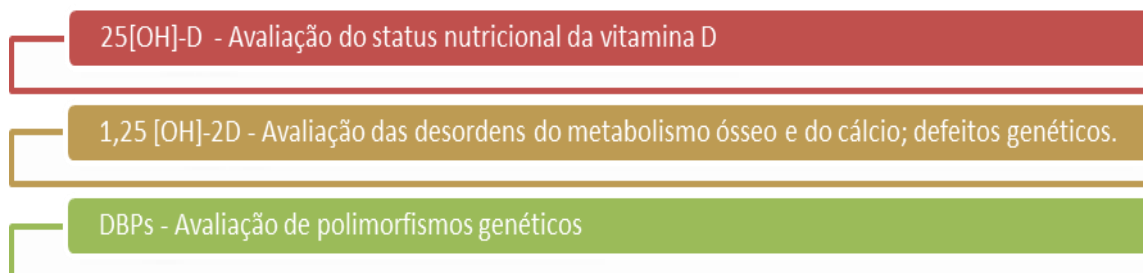
Há muitas causas que levam à deficiência de vitamina D como redução da síntese de vitamina D<sub>3</sub> pela pele (uso de protetor solar, maior pigmentação da pele, idade avançada, estação do ano, latitude, queimaduras); diminuição da biodisponibilidade (obesidade e doenças disabsortivas como fibrose cística e doença celíaca); aumento do catabolismo (uso de anticonvulsivantes, glicocorticóides, antiretrovirais); diminuição da síntese de 25-hidroxivitamina D (insuficiência hepática); aumento da perda urinária de 25-hidroxivitamina D (síndrome nefrótica); e diminuição da síntese de 1,25-hidroxivitamina D (doença renal crônica)<sup>19</sup>.

#### IV.5. Fatores relacionados à biodisponibilidade de vitamina D

Os níveis séricos da vitamina D (Vitamina D<sub>3</sub> ou D<sub>2</sub>) variam de acordo com fatores como a idade do indivíduo, a extensão de pele exposta ao sol, a duração da exposição solar, o uso de bloqueador solar, a pigmentação da pele bem como fatores geográficos como latitude, estação do ano, horário do dia, sombra e poluição do ar e sua meia-vida compreende um a dois dias<sup>9</sup>. Já a 25[OH]-D ou calcidiol, formada no fígado por enzimas microsossomais e mitocondriais específicas, possuem uma meia-vida de duas a três semanas, sofrem menores flutuações com as variações da exposição ao sol e se encontra em maiores quantidades.

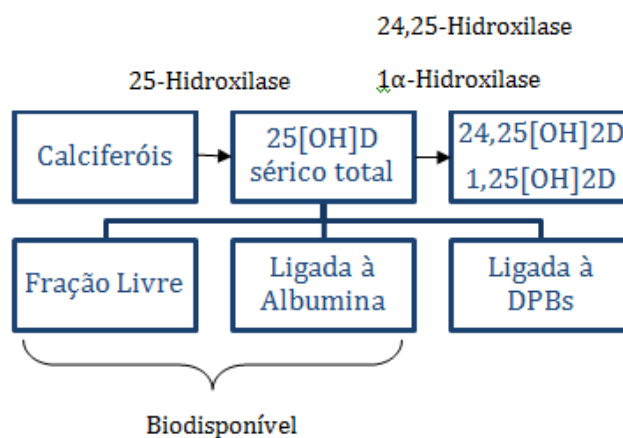
#### IV.6. Parâmetros bioquímicos utilizados na avaliação do status de Vitamina D

Por tais características acima descritas, a 25[OH]-D é o parâmetro bioquímico escolhido para a avaliação do status nutricional da vitamina D. Um estudo sobre a avaliação da acurácia de testes diagnósticos da vitamina D a partir da dosagem de 25[OH]-D obtiveram boa concordância em todas as amostras, exceto naquelas com altas doses de Vitamina D2 sérica ( $>10\text{nmol/L}$ ), mantendo este marcador como o parâmetro na dosagem de vitamina D no sangue<sup>16</sup>. O 1,25[OH]-2D ou calcitriol, produzida no rim pela ação de hidroxilases, apresentam meia-vida equivalente a 4-6 horas e suas concentrações são estreitamente relacionadas com os níveis de fosfato e paratormônio (PTH), uma vez que este último induz a ação enzimática da 1,25 hidroxilase. Por isso, a medida do calcitriol é mais útil para avaliação das desordens no metabolismo ósseo e do cálcio, e em defeitos inatos e adquiridos da conversão de 25[OH]-D a 1,25[OH]-2D no rim<sup>7,9</sup>. Tanto o calcidiol quanto o calcitriol são transportadas no sangue predominantemente através da proteína ligadora da vitamina D (DBP, do inglês *vitamin D Binding Protein*)<sup>9</sup>, devido a sua alta lipossolubilidade. A maior parcela de 25[OH]-D e 1,25[OH]-2D séricos encontra-se fortemente ligadas à DPBs e, por isso, inativos; 10-15% encontra-se ligadas à albumina e menos do que 1% da vitamina D circulante existe na forma não ligada, portanto, livres para exercer sua atividade biológica<sup>6,9</sup>. Apesar da relativa estabilidade das DPBs na maioria da população saudável, estudos recentes indicam polimorfismos genéticos associados à raça e etnia que poderiam alterar os níveis de DPBs bem como sua afinidade de ligação<sup>10</sup>. Por isso, DPBs têm sido consideradas na interpretação dos níveis de 25[OH]-D, pois baixos níveis de vitamina D total, por exemplo, podem não indicar deficiência de vitamina D verdadeira quando DPB está baixo<sup>6,10</sup> (**Figura VII**).



**Figura VII.** Parâmetros bioquímicos utilizados na avaliação da vitamina D.

O esquema abaixo ilustra os fatores que influenciam os níveis séricos de 25[OH]D total e suas frações no sangue<sup>17</sup> (Figura VIII).



**Figura VIII.** Fatores que influenciam o valor total de 25[OH]D (traduzido e adaptado)<sup>17</sup>

#### IV.7. Técnicas de dosagem mais utilizadas

Há diversos métodos de dosagem da 25(OH)D, sendo que os mais comumente utilizados são a cromatografia líquida associada à espectrofotometria de massa (LC-MS/MS, *liquid chromatography-tandem mass spectrophotometry*), a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC, *high-pressure liquid chromatography*), o ensaio de quimioluminescência e radioimunoensaio (ELISA). Devido às particularidades da molécula de vitamina D como sua natureza hidrofóbica, a ligação com uma proteína transportadora (DBP) e a existência de duas diferentes formas circulantes no sangue de origens diferentes (D2 e D3), os métodos de dosagem ainda representam um desafio técnico<sup>20</sup>.

#### IV.8. Requerimentos de vitamina D

Pouco se conhece sobre as evidências suficientes para estabelecer uma RDA (*Recommended Dietary Allowances*). No entanto, a ingestão diária (AI) de colecalciferol, de acordo com o *Institute of Medicine*, para indivíduos de todas as faixas etárias e ambos sexos, incluindo a fase gestacional, corresponde a 5 µg/dia, onde 1µg de colecalciferol equivale a 200UI de vitamina D<sup>2,12</sup>. Em relação ao melhor horário de exposição solar para sua síntese na pele, acredita-se que seja entre 9 e 15 horas, no

entanto, este horário também está relacionado com maior risco de desenvolvimento de câncer de pele. A exposição solar de 5 a 30 minutos (nos braços e pernas ou face, dependendo do horário, estação do ano, latitude e pigmentação da pele), na frequência de 2 ou 3 vezes por semana e consumo adequado de vitamina D parecem garantir a suficiência<sup>12</sup>.

#### **IV.9. Estratégias de tratamento**

Para se prevenir ou tratar a deficiência de vitamina D, atualmente, faz-se uso da fortificação de alimentos e da suplementação. No entanto, pouco está estabelecido na literatura sobre os parâmetros farmacológicos, seus riscos, benefícios e aplicações clínicas. Estudos recentes têm mostrado uma associação benéfica entre a suplementação da vitamina D e a melhora do perfil glicêmico em pacientes com risco de desenvolver diabetes. Um estudo prospectivo, placebo-controlado, mostrou que indivíduos adultos com pré-diabetes, de acordo com os critérios de classificação da *American Diabetes Association* (ADA), tiveram níveis séricos de vitamina D aumentados significativamente, bem como melhora significativa da resistência à insulina e dos parâmetros bioquímicos após suplementação de vitamina D<sup>13</sup>. Uma meta-análise realizada por Dong e colaboradores, em 2013, demonstrou que a ingestão de vitamina D na infância está associada com a redução de 30% do risco de desenvolver Diabetes tipo 1<sup>15</sup>. Uma meta-análise revelou efeitos benéficos da suplementação de vitamina D na prevenção de quedas e de mortes prematuras<sup>14</sup>. Ensaio clínico randomizado, por sua vez, demonstraram efeitos positivos da suplementação de vitamina D sobre câncer, diabetes, dor, depressão e infecções respiratórias<sup>14</sup>. Algumas estratégias de tratamento tem sido realizadas para determinados grupos de indivíduos.

#### **IV.10. Intoxicação de vitamina D**

A intoxicação da vitamina D é rara, pode ser causada pela ingestão de altas doses de vitamina D e está associada à hipercalcemia e hiperfosfatemia. Níveis séricos de 25(OH)D maiores que 150 ng/mL (374 nmol/L) caracterizam intoxicação de vitamina D e pode ser atingida pela ingestão de doses diárias maiores do que 50.000 UI<sup>19</sup>.

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV.1. Desenho de Estudo**

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados originais obtidos em bancos de domínio público.

### **IV.2. Delineamento do Estudo**

A revisão sistemática está sendo fundamentada na análise secundária de dados a partir de estudos primários sobre tratamento clínico com suplementação de vitamina D em pacientes saudáveis que apresentam baixos níveis plasmáticos de vitamina D, porém são assintomáticos. O delineamento do estudo consiste na estratégia de busca estruturada pelo emprego dos operadores booleanos e as seguintes palavras-chaves: *vitamin D deficiency AND healthy participants* nas diferentes bases de dados; seleção dos artigos através da leitura de títulos e resumos de acordo com a pertinência ao tema; e análise secundária de dados, obtidos nos estudos primários incluídos. O filtro de seleção utilizado foi *Clinical trials*, sendo a busca então restrita apenas a este tipo de artigo científico.

### **IV.3. Desfechos**

O desfecho clínico primário consiste na análise dos benefícios do tratamento hormonal em pacientes assintomáticos cujos níveis plasmáticos de vitamina D são baixos. Todo e qualquer desfecho clínico utilizado nos estudos será considerado um desfecho clínico secundário.

O desfecho bioquímico primário consiste no nível plasmático de vitamina D – 25(OH)D.

### **IV.4. Critérios de Inclusão**

- Artigos originais: ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados.
- Indivíduos humanos saudáveis, independentemente do gênero e etnia.

- Indivíduos adultos: 20 anos  $\geq$  idade < 60 anos.
- Manuscritos em inglês, português e espanhol;
- Uso medicamentoso de vitamina D como proposta de tratamento;
- Aplicação do tratamento medicamentoso apenas em pacientes aparentemente saudáveis com níveis séricos de calcidiol abaixo de 20 ng/mL (<50 nmol/L ou <50nM) ou entre 21 e 30 ng/mL ( $50 \leq 25(\text{OH})\text{D} < 75 \text{ nmol/L}$  ou  $50 \text{ nM} < 25(\text{OH})\text{D} < 80 \text{ nM}$ ), cuja classificação significa, respectivamente, deficiência ou insuficiência, segundo à *Endocrine Society*.
- Indivíduos eutróficos:  $18.5 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ .

#### IV.5. Critérios de Exclusão

- Outros estudos: Observacionais, relatos de casos, artigos de revisão, dissertações, teses e monografias;
- Estudos que envolvam testes com animais.

#### IV.6. Localização dos Estudos

Os seguintes bancos de dados eletrônicos serão utilizados: Biblioteca Cochrane, LILACS, SCIELO.

#### IV.7. Estratégia para Identificação dos Artigos

Foram adotados dois argumentos para a busca sistemática nas bases de dados: *vitamin D deficiency AND healthy participants*, cujas definições, de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH), são:

***Vitamin D deficiency* (deficiência de vitamina D):** Condição nutricional produzida pela deficiência da vitamina D na dieta; produção insuficiente pela pele; absorção inadequada da vitamina D proveniente da dieta; ou conversão anormal da vitamina D em seus

metabólitos bioativos. É manifestada clinicamente por raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos.

***Vitamin D (Vitamina D):*** A vitamina que inclui colecalciferóis e ergocalciferóis que tem em comum o efeito de prevenir ou curar raquitismo em animais. Pode ser visto como um hormônio desde que seja formado na pele pela ação dos raios ultravioletas sobre seus precursores, o 7-deidrocolesterol e o ergosterol, e aja nos receptores de vitamina D para regular cálcio em oposição ao hormônio da paratireóide.

***Healthy Participants (Participantes saudáveis):*** Pessoas com problemas de saúde não significantes que são recrutadas para participar de pesquisa a fim de testar uma nova droga, dispositivo ou intervenção como controle.

Foi realizada a identificação inicial nas respectivas bases de dados através da leitura do título e do resumo quando disponível para se certificar se o estudo estava dentro dos critérios propostos. Os artigos não obtidos diretamente das bases de dados, foi solicitado via VPN/UFBA e então procedida à triagem ativa inicial, que consistiu de leitura do artigo completo. De acordo com a relevância das publicações referenciadas nos artigos selecionados, estas foram procuradas ativamente e incluídas.

#### **IV.8. Análise dos Estudos selecionados**

Para avaliação da qualidade dos estudos, foi utilizada a seguinte escala de avaliação:

- Método de Colaboração Cochrane (*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*): foi desenhado para avaliar o risco de viés em ensaios clínicos randomizados. Avalia seis domínios diferentes: (1) adequação da geração da sequência, (2) ocultação de alocação, (3) cegamento, (4) dados resultados incompletos, (5) a ausência de viés de informação, e (6) outras formas de vieses. Fornece diretrizes para marcar cada item. Cada domínio é avaliado como 'sim' (baixo risco de viés), "não" (alto risco de viés) ou 'não claro' (incerto risco de viés). A cada estudo é atribuída uma classificação global: risco alto, risco moderado ou risco baixo de viés com base na avaliação do seis domínios.



Este último é decorrente do resultado da marcação de “sim” nos três primeiros domínios, independentemente da marcação do último. No entanto, se um ou dois domínios são marcados como não está claro ou não feito, a avaliação global deve ser ‘risco moderado’; Se mais de dois domínios forem marcados como não feitos ou incertos, a avaliação global do estudo deve ser ‘risco alto’ de viés.

#### **IV.9. Coleta de Dados**

A coleta inicial de artigos envolvendo a leitura de título e resumo foi feita por dois pesquisadores independentes (orientanda e orientadora). Na etapa da leitura completa dos estudos primários, foi utilizada uma tabela padronizada para obtenção das seguintes informações: Identificação (autores, ano de publicação); SJR (Sistema universal de classificação das revistas científicas); Tipo de estudo; Objetivos; Local de realização do estudo; Critérios de exclusão; Critérios de elegibilidade; Características da amostra de estudo; Status da vitamina D (insuficiência e/ou deficiência); Grupos analisados; Técnica de dosagem utilizada; Período de estudo; Desfechos significantes; Efeitos adversos; Forma de apresentação farmacêutica das intervenções; Dosagem das intervenções; Conclusão.

#### **IV.10. Análise e Apresentação dos Resultados**

A análise dos resultados foi feita através da confecção de quadros e tabelas para melhor elucidar os achados e compará-los entre si, quando possível.

O manuscrito foi realizado, baseando-se na lista de verificação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (Anexo 02). As recomendações PRISMA compreendem 27 itens descritos, cujo objetivo principal é orientar autores de revisões sistemáticas sobre todas as informações necessárias para esse tipo de estudo, acometendo maior qualidade da apresentação textual dessa produção científica e maior facilidade na interpretação dos resultados<sup>4</sup>.

## V. RESULTADOS

### V.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após busca sistemática nas bases de dados COCHRANE, PUBMED, SCIELO e LILACS, foram encontrados 93 artigos obedecendo-se como critérios de busca as palavras-chaves *Vitamin D deficiency AND healthy participants*. Após leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 74 artigos, cujos motivos de exclusão foram: artigos duplicados (23); ensaio clínico com outra intervenção (12); outro tipo de estudo (12); participantes não apresentavam deficiência ou insuficiência de vitamina D (10); participantes apresentavam comorbidades (7); artigos não encontrados (6); tema discrepante (3); participantes gestantes (1). Foram então selecionados 19 ensaios clínicos randomizados para leitura completa dos artigos. Após esta etapa, foram excluídos 15 artigos devido ao não atendimento a um ou mais critérios de inclusão: paciente apresentava sobrepeso e/ou obesidade (1); idosos (7); crianças e/ou adolescentes (2); participantes com níveis séricos de vitamina D suficientes (5). Foram incluídos 4 artigos originais para análise secundária de dados. Observou-se que dois artigos utilizaram a mesma população. Sendo assim, evitando-se duplicação de informações referentes ao número de participantes e às características clínicas e demográficas, considerou-se apenas um dos trabalhos (**ANEXO I**).

### V.2. EXTRAÇÃO DE DADOS

#### V.2.1. Características da amostra

A amostra total analisada nos quatro artigos incluiu 205 indivíduos, sendo 112 (54,6%) do sexo feminino e 93 (45,4%) do sexo masculino. Os participantes apresentaram majoritariamente deficiência de vitamina [25(OH)D <50 nM ]. Um estudo incluiu participantes com insuficiência de vitamina D [ 50nM < 25(OH)D <80 nM ]. Os participantes foram provenientes dos seguintes países: China, Estados Unidos e Índia.

#### V.2.2. Critérios de exclusão

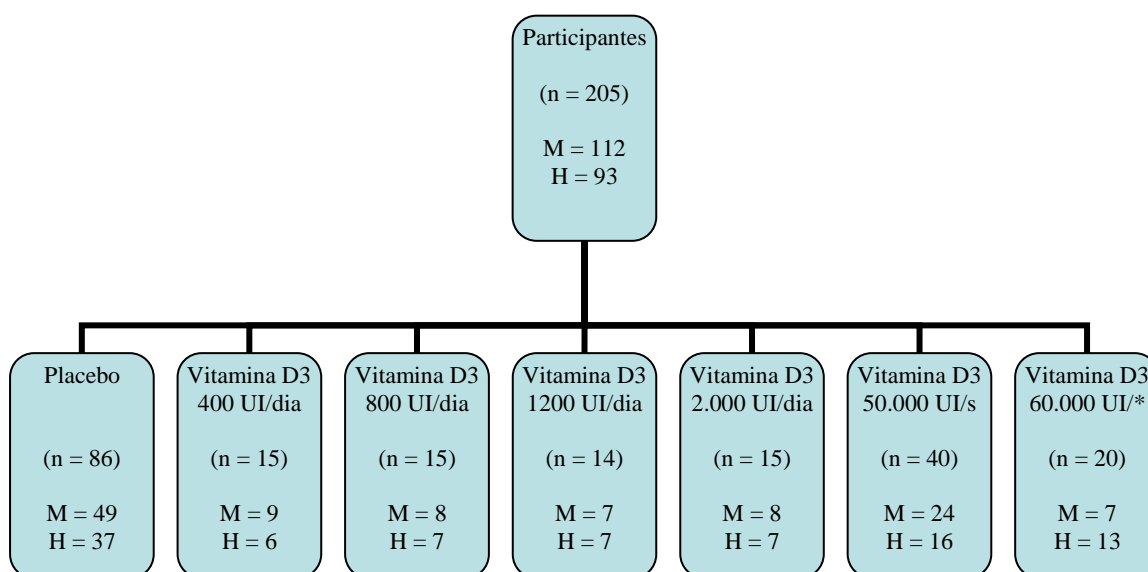
Dentre os critérios de exclusão em comum aos artigos analisados têm-se: uso prévio de medicamentos que interfiram no metabolismo da vitamina D; doença

cl clinicamente significativa (como diabetes mellitus, doenças renais, cardiovasculares, hepáticas, gastrointestinais, tireoideanas, paratireoideanas, oncológicas).

Outros critérios de exclusão encontrados foram: gestação, puerpério, irregularidade menstrual, níveis sérico de testosterona alterados em homens, abuso de álcool recente, férias nos últimos quatro meses e participação em outros ensaios clínicos nos últimos três meses.

### V.2.3. Grupos de intervenção estudados

Placebo (n = 86, sendo 49 mulheres e 37 homens); Vitamina D3 400 UI/dia (n = 15, sendo 9 mulheres e 6 homens); Vitamina D3 800 UI/dia (n = 15, sendo 8 mulheres e 7 homens); Vitamina D3 1.200 UI/dia (n = 14, sendo 7 mulheres e 7 homens); Vitamina D3 2.000 UI/dia (n = 15, sendo 8 mulheres e 7 homens); Vitamina D3 50.000 UI/semana (n = 40, sendo 24 mulheres e 16 homens); Vitamina D3 60.000 UI/semana e posteriormente por mês (n = 20, sendo 7 mulheres e 13 homens) (**Figura 1**).



**Figura 1.** Grupos de intervenção estudados.

### V.2.4. Técnicas de dosagem

As técnicas para dosagem de 25(OH)D utilizadas foram: cromatografia líquida associada à espectrofotometria de massa e radioimunoensaio (Diasorim).

### **V.2.5. Formas de apresentação farmacêutica**

A vitamina D3 foi apresentada em cápsula ou sachês. A intervenção que conteve cálcio associado era composta de 500 mg de carbonato de cálcio e 250 UI de D3 sob forma de tablete. Via de administração de todas as formas: oral.

### **V.2.6. Dosagem terapêutica e Tempo de uso**

Uso diário de Vitamina D3 400 UI; Vitamina D3 800 UI; Vitamina D3 1.200 UI; Vitamina D3 2.000 UI durante 16 semanas; Uso semanal de Vitamina D3 50.000 UI durante 12 semanas; Uso semanal de Vitamina D3 60.000 UI durante 8 semanas seguida de uso mensal durante 4 meses associado a uso diário de Cálcio (500 mg de Ca elementar e 250 mg de D3) durante 6 meses.

### **V.2.7. Desfecho primário**

Todos os trabalhos avaliaram o desfecho bioquímico primário (média do aumento do nível plasmático de 25(OH)D. Não houve desfecho clínico primário (benefícios do tratamento hormonal).

### **V.2.8. Desfecho secundário**

Foram analisadas as diferenças na dosagem do composto ativo 1,25 (OH)D, do hormônio da paratireóide, cálcio sérico, marcadores hepáticos, marcadores de função renal, fósforo inorgânico (FePO<sub>4</sub>), fosfato sérico, fosfato urinário, fosfatase alcalina, força do aperto de mão, força do músculo gastro-sóleo, distância de caminhada percorrida, resposta à insulina de primeira fase, teste de tolerância à glicose, glicose em jejum, lipídios, pressão sanguínea e IMC (Índice de Massa Corporal).

### **V.2.9. Efeitos adversos**

Apenas um trabalho relatou efeitos adversos, sendo eles: resfriado ou desconforto estomacal (n = 25), cálculo renal na 10<sup>a</sup> semana (n = 1). Nesse estudo, marcadores de função renal e hepática permaneceram normal, bem como hipercalcemia não foi detectada.

### V.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

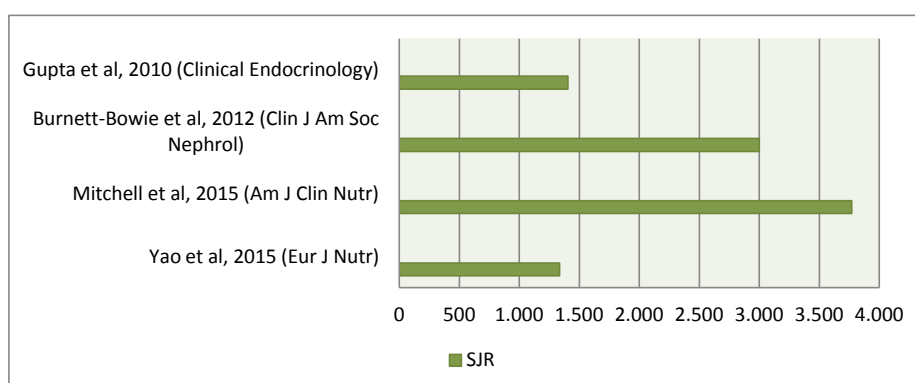
Segundo o Método de Classificação Cochrane, dentre os quatro artigos incluídos, dois artigos foram classificados como baixo risco de vieses, dois foram classificados como alto ou moderado risco de viés (**Figura 2**). Os artigos encontrados foram indexados em revistas científicas cujos índices SJR no ano de publicação dos artigos estudados foram 1.337, 1.406, 3.0, 3.771 (**Figura 3**).

	Geração de sequência de alocação (Viés de seleção)	Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Cegamento dos participantes e pesquisadores (viés de performance)	Cegamento dos resultados (viés de detecção)	Resultados incompletos (viés de atrito)	Outras fontes de vieses (viés de relato)	AVALIAÇÃO
Burnett-Bowie <i>et al</i> , 2012	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Vermelho	Preto
Gupta <i>et al</i> , 2010	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Cinza
Mitchell <i>et al</i> , 2015	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	Branco
Yao <i>et al</i> , 2015	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Amarelo	Vermelho	Preto

Respostas: ■ Sim ■ Incerto ■ Não

Risco de Viés: ■ Alto ■ Moderado ■ Baixo

**Figura 2.** Avaliação da Qualidade dos Artigos incluídos.



**Gráfico 1.** Distribuição dos estudos selecionados com a pontuação de classificação pelo SJR.

## VI. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática, cujo desenho do estudo objetivou reunir informações sobre as indicações e eficácia da suplementação da vitamina D para indivíduos saudáveis, assintomáticos e com baixos níveis séricos de vitamina D, demonstra quão escassas na literatura são as informações acerca dos riscos e benefícios clínicos desta prática médica. Não foram encontrados estudos brasileiros acerca do tema nas plataformas de base de dados utilizadas. Os estudos incluídos ocorreram em regiões mundiais de latitude e clima bastante adverso do brasileiro e, portanto, de baixa validade externa uma vez que a latitude e o clima são fatores ambientais que interferem na síntese da vitamina D pela pele já que relacionam-se ao tempo e intensidade de exposição solar<sup>19</sup>.

Os critérios de exclusão utilizados foram condizentes com o objetivo desta revisão sistemática, uma vez que a idade, o excesso de tecido adiposo e a presença de doenças ou uso de medicamentos relacionados com o metabolismo da vitamina D interferem diretamente no nível sérico do composto dosado. Indivíduos idosos apresentam síntese reduzida de 7-deidrocolesterol na pele bem como indivíduos obesos podem apresentar menor biodisponibilidade da vitamina D, composto lipossolúvel normalmente sequestrado pelo tecido adiposo corpóreo. A presença de disfunções orgânicas também seria um fator de viés uma vez que diferentes patologias podem repercutir na síntese ou na biodisponibilidade de 25(OH)D. Indivíduos em uso de anticonvulsivantes, por exemplo, possuem maior destruição da 25(OH)D, reduzindo seu valor sérico; indivíduos com doença renal crônica possuem excreção de fósforo diminuída bem como níveis séricos de 1,25(OH)D reduzidos. Estes compostos reduzidos, por sua vez, causam maior risco de hipocalcemia, hiperparatireoidismo secundário e doença óssea<sup>19</sup>.

Dentre as técnicas de dosagem utilizadas, a cromatografia líquida associada à espectrofotometria de massa (LC-MS/MS, *liquid chromatography-tandem mass spectrophotometry*) permite medir a 25(OH)D3 separadamente dos outros metabólitos da vitamina D, sendo esta técnica de maior acurácia, apesar do alto custo e duração da realização. Já o radioimunoensaio, método competitivo manual, apresenta menor confiabilidade, acurácia e maior variabilidade. Vale ressaltar que ambos os métodos apresentam importante variabilidade interensaios<sup>20</sup>.

Quanto à forma de apresentação do suplemento vitamínico, existem diferentes tipos comercializados em farmácias brasileiras associadas ou não ao cálcio, a exemplo, do spray bucal, cápsula gelatinosa, sachês e tabletes. Em um estudo realizado com indivíduos com síndrome de mal absorção, a concentração sérica de 25(OH)D após 30 dias de suplementação foi maior entre aqueles que utilizaram spray bucal, cuja diferença da média desses valores comparadas à cápsula gelatinosa foi estatisticamente significativa<sup>21</sup>. Em nenhum estudo incluído na nossa avaliação houve comparação entre diferentes apresentações farmacêuticas, sendo utilizados sachês e cápsulas como intervenção e respectivo similar como placebo, ambos sendo bem tolerados.

Todas as doses administradas corresponderam a um aumento no nível sérico de 25(OH)D. A relação dose resposta para as administrações diárias de 400, 800, 12000 e 2000 UI foi linear, chegando a um platô por volta da sexta semana. Assim, todas essas doses melhoram o quadro de deficiência de vitamina D, sendo que a intervenção contendo 2000 UI/dia gerou o melhor resultado. Indivíduos que receberam 50.000UI semanalmente reverteram o quadro de deficiência de vitamina D e os níveis séricos do colecalciferol permaneceu estável por volta da 12<sup>a</sup> semana. A comparação entre as diferentes dosagens mostrou diferença significativa entre os grupos de intervenção.

Quanto aos desfechos secundários, o grupo suplementado com vitamina D3 semanalmente e cálcio diariamente apresentou maior força dos músculos testados após dois e seis meses. Já o nível sérico do composto ativo 1,25(OH)D aumentaram na quarta semana após suplementação de 50.000UI mensal, permanecendo estável na 4<sup>a</sup> semana. O fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) manteve-se aumentando ao longo da 8<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semana, apresentando diferenças estatisticamente significantes. Vale ressaltar que o FGF23 está associado com mortalidade elevada em pacientes em hemodiálise (BURNETT-BOWIE et al, 2012). Assim, a administração de ergocalciferol ao aumentar sua concentração pode aumentar o risco de morte de pacientes com doença renal crônica. O hormônio paratireóide e o fosfato sérico não sofreram mudanças em relação ao suplemento de colecalciferol.

De maneira geral, os estudos incluídos neste trabalho foram bem realizados do ponto de vista metodológico, sendo todos eles nível A de evidência científica por serem ensaios clínicos randomizados, duplo cegos, placebo controlados. Deve-se destacar entretanto, que a despeito de toda evidência previamente mencionada que corrobora a

importância do diagnóstico de deficiência de vitamina D em pacientes aparentemente saudáveis, na tentativa de prevenir distúrbios relacionados ao metabolismo esquelético e extra-esquelético, por meio de alternativas terapêuticas medicamentosa e não medicamentosa, esta revisão sistemática tem limitações importantes a se considerar, a saber: a presença de falhas na avaliação metodológica de alguns trabalhos, devido a falta de descrição de dados no corpo dos estudos, bem como carência de dados relevantes a exemplo de resultados dados em média e porcentagem ao invés de números absolutos que permitissem extrapolar para populações de outras localidades. Além disso, uma revisão sistemática com metanálise traria um poder maior às informações aqui citadas.



## **VII. CONCLUSÕES**

1. Há uma lacuna na literatura científica acerca do tema, destacando-se a brasileira;
2. O uso de suplementação nas formas e doses aqui descritas foram eficazes em aumentar os níveis séricos de vitamina D e reverter o status nutricional, exceto quando administrado mensalmente;
3. Não foram descritos riscos e benefícios clínicos desta terapêutica;
4. Os métodos de diagnóstico utilizados em laboratórios nacionais devem ser padronizados para permitir maior comparação e melhor interpretação dos resultados;
5. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D em indivíduos brasileiros e para avaliar a associação desta terapêutica com desfechos clínicos relevantes a fim de estabelecer uma prática médica voltada para a prevenção de doenças crônicas e patologias ósseas.

## VIII. SUMMARY

### **DRUG THERAPY FOR HEALTHY INDIVIDUALS WITH LOW LEVELS OF VITAMIN D: A SYSTEMATIC REVIEW.**

**Introduction:** Vitamin D is a group of steroids that are essential to the human body due to its endocrine, autocrine, paracrine and epigenetic functions. Studies demonstrate a possible relationship between vitamin D deficiency, a pandemic, and the pathogenesis of important comorbidities as autoimmune diseases, obesity, cancer, depression, osteoporosis, diabetes and asthma. There are lots of gaps in the scientific literature regarding the effects and criteria of hormone replacement in healthy individuals with low levels of vitamin D. Because of this, it is important to know the indications of drug therapy in order to establish behaviors in clinical practice. **Objective:** Compiling publications related to the treatment with cholecalciferol (vitamin D2) or Ergocalciferol (vitamin D3) in healthy subjects with low levels of vitamin D. **Methods:** Systematic review of original articles obtained from COCHRANE, PUBMED , LILACS and SCIELO database. The arguments of search were: vitamin D deficiency AND healthy participants. The quality scale used to assess the risk of bias of the trials was the Cochrane Collaboration Method. **Results:** The inclusion criteria of the study were met by four clinical trials involving 205 participants. Two clinical trials were classified as studies at high risk of bias. Clinical benefits and risks of this therapy were not shown. All submitted interventions were effective in raising plasma levels of calcidiol and reverse the vitamin D insufficiency/deficiency. **Conclusion:** Further studies are necessary to assess association between vitamin D supplementation and relevant clinical outcomes in order to establish a medical practice focused on the prevention of chronic diseases and bone diseases.

**Keywords:** 1. Vitamin D deficiency; 2. Healthy individuals; 3. Drug therapy.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### IX.1. REFERÊNCIAS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

YAO, P.; LU, L.; HU, Y.; LIU, G.; CHEN, X.; SUN, L.; YE, X.; ZHENG, H.; CHEN, Y.; HU, F.B.; LI, H.; LIN, X. *A dose-response study of vitamin D3 supplementation in healthy Chinese: a 5-arm randomized, placebo-controlled trial*. Eur J Nutr, 2015.

MITCHELL, D. M.; LEDER, B. Z.; CAGLIERO, E.; MENDOZA, N.; HENAO, M.P.; HAYDEN, D.L.; FINKELSTEIN, J.S.; BURNETT-BOWIE, S.M. *Insulin secretion and sensitivity in healthy adults with low vitamin D are not affected by high-dose ergocalciferol administration: a randomized controlled trial*. American Journal of Clinical Nutrition, 102: 385-92, 2015.

BURNETT-BOWIE, S.M.; LEDER, B. Z.; HENAO, M.P.; BALDWIN, C.M.; HAYDEN, D.L.; FINKELSTEIN, J.S. *Randomized trial assessing the effects of ergocalciferol administration on circulating FGF23*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 7: 624-631, 2012.

GUPTA, R.; SHARMA, U.; GUPTA, N.; KALAIVANI, M.; SINGH, U.; GULERIA, R.; JAGANNATHAN, N.R.; GOSWAMI, R. *Effect of cholecalciferol and calcium supplementation on muscle strength and energy metabolism in vitamin D-deficient Asian Indians: a randomized, controlled trial*. Clinical Endocrinology, 73: 445-451, 2010.

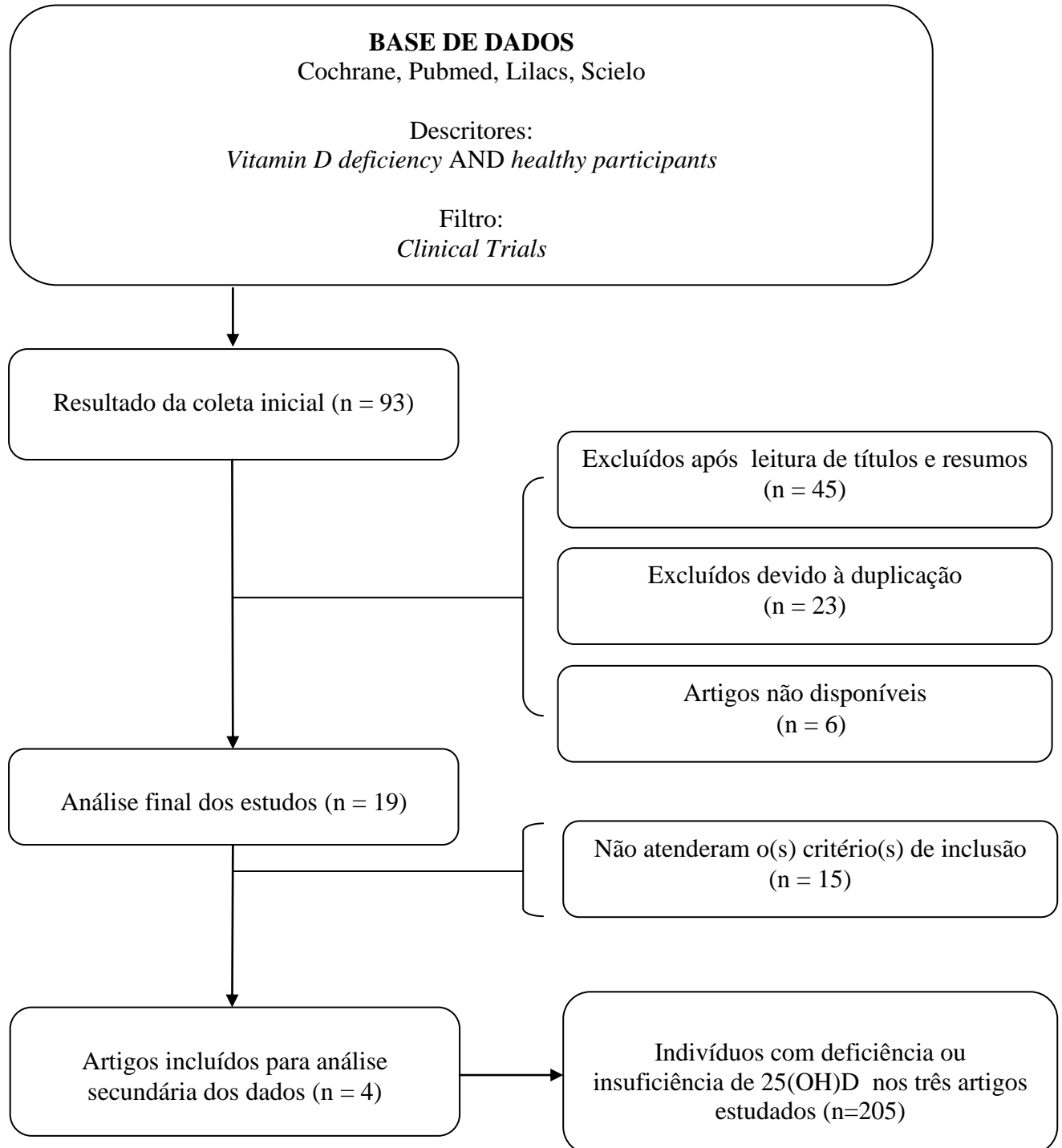
### IX.2. OUTRAS REFERÊNCIAS

1. GOLDMAN, L. *Cecil Medicina*. Editora Elsevier, 23ª edição. Rio de Janeiro, 2009. P.1869-1871.
2. COZZOLINO, S.M.F. *Biodisponibilidade de Nutrientes*. Edit. Manole, 1ª edição, 2005.

3. PORTNEY, L.G.; WATKINS, M.P.; *Foundations of Clinical Research Applications to Practice*, Editora: Pearson Prentice Hall, 3ª edição. P.357-369.
4. PADULA, R.S.; PIRES, R.S.; ALOUCHE, S.R.; CHIAVEGATO, L.D.; LOPES, A.D.; COSTA, L.O.P. *Análise da apresentação textual de revisões sistemáticas em fisioterapia publicadas no idioma português*. Revista Brasileira de Fisioterapia, São Carlos, v.16, n.4, p. 281-8, jul/ago, 2012.
5. SAMPAIO, R.F.; MANCINI, M.C.; *Estudos de Revisão Sistemática: um guia para síntese criteriosa de evidência científica*. Revista Brasileira de Fisioterapia, São Carlos, v.11, n.1, p.83-89, jan/fev, 2007.
6. POWE, C.E.; EVANS, M.K.; WENGER, J.; ZONDERMAN, A.B.; BERG, A.H.; NALLS, M.; TAMEZ, H.; ZHANG, D.; BHAN, I.; KARUMANCHI, S.A.; POWE, N.R.; THADHANI, R. *Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans*. The New England Journal of Medicine, 369: 1991-2000, 2013.
7. LEE, J.Y.; SO, T-T; THACKRAY, J. *A review on Vitamin D deficiency treatment in pediatric patients*. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics; 18(4): 277-291, 2013.
8. BARRAL, D.; BARROS, A.C.; DE ARAUJO, R.P.C. *Vitamina D: Uma abordagem molecular*. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, 7(3):309-315, set/dez, 2007.
9. INSTITUTO H.PARDINI. *Vitamina D e seus metabólitos*. [http://www.inlab.com.br/intranet/pardini/Informativos T%20E9cnicos/Endocrinologia/Vitmaina%20D%20e%20seus%20metab%20F3litos.pdf](http://www.inlab.com.br/intranet/pardini/Informativos_T%20E9cnicos/Endocrinologia/Vitmaina%20D%20e%20seus%20metab%20F3litos.pdf) Acesso em: 07 de Dezembro de 2014.
10. YOUSEFZADEH, P. SHAPSES, S.A.; WANG, X. *Vitamin D Binding Protein Impact on 25-Hydroxyvitamin D Levels under Different Physiologic and Pathologic Conditions*. International Journal of Endocrinology, V.2014, 6 pages, 2014.
11. CHRISTAKOS, S.; HEWISON, M.; GARDNER, D.G.; WAGNER, C.L.; SERGEEV, I.N.; RUTTEN, E.; PITTAS, A.G.; BOLAND, R.; FERRUCCI, L.; BIKLE, D.D. *Vitamin D: beyond bone*. Annals of The New York Academy of Sciences, 1287,p. 45-58, 2013.
12. BUENO, A.L. *Avaliação do consumo dietético de cálcio e vitamina D e sua relação com parâmetros bioquímicos em pacientes com baixa estatura*. 2007.

- 157f. Tese (Mestrado em Endocrinologia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Porto alegre, 2007.
13. PARLIDAR, H.; CIGERLI, O.; UNAL, D.A.; GULMEZ, O.; DEMIRAG, N.G. *The impact of Vitamin D replacement on Glucose Metabolism*. Park J Med Sci, v. 29 (6), 2013.
  14. SPEDDING, S. Vitamin D and Human Health: Celebrating Diversity [Editorial] *Nutrients*, v.6, p.11-14, 2014.
  15. DONG, J.Y.; ZHANG, W.G.; CHEN, J.J.; ZHANG, Z.L.; HAN, S.F.; QIN, L.Q. *Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies*. *Nutrients*, v.5, p.3551-3562, 2013.
  16. ABDEL-WARETH,L.; HAQ, A.; TURNER, A.; KHAN, S.; SALEM, A.; MUSTAFA, F.; HUSSEIN, N.; PALLINALAKAM, F.; GRUNDY, L.; PATRAS, G.; RAJAH, J. *Total vitamin D assay comparison of the Roche diagnostics “Vitamin D Total” electrochemiluminescence protein binding assay with the chromsystems HPLC method in a population with both D2 and D3 forms of vitamin D*. *Nutrients*, v.5, p.971-980, 2013.
  17. ROMAGNOLI, E.; PEPE, J.; PIEMONTE, S.; CIPRIANI, C.; MINISOLA, S. *Value and limitations of assessing vitamin D nutritional status and advised levels of vitamin D supplementation*. *European Journal of Endocrinology*, v.169, p.R59-R59, 2013.
  18. OLIVEIRA, M.R.F.; GOMES, A.C.; TOSCANO, C.M. *QUADAS e STARD: Avaliação da qualidade de estudos de acurácia de testes diagnósticos*. *Revista de Saúde Pública*; 45(2): 416-22, 2011.
  19. HOLICK, M.F. *Vitamin D Deficiency*. *The New England Journal of Medicine*, 357: 266-81, 2007.
  20. CASTRO, L.C.G. *The vitamin D endocrine system*. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*; 55(8), 2011.
  21. SATIA, M.C.; MUKIM, A.G.; TIBREWALA, K.D.; BHAVSAR, M.S. *A randomized two way cross over study for comparison of absorption of vitamin D3 buccal spray and soft gelatin capsule formulation in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption*. *Nutrition Journal*, 14: 114, 2015.

## **XI. ANEXOS**

**ANEXO I****FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

## ANEXO II

**Tabela 1. ANÁLISE COMPARATIVA DOS TRABALHOS QUANTO À METODOLOGIA UTILIZADA.**

<b>Autores, ano</b>	<b>Critérios de Elegibilidade</b>	<b>n</b>	<b>Grupos (UI)</b>	<b>Dose</b>	<b>Técnica de dosagem</b>	<b>Período de estudo</b>	<b>Desfechos</b>	<b>Forma de apresentação e via</b>
Yao et al, 2015.	20 < idade < 45 anos, 12.5 ≤ 25(OH)D ≤ 50nmol/L, 18 ≤ IMC < 25kg/m <sup>2</sup>	75	Placebo, 400, 800, 1.200, 2.000 - D3	Diária	Cromatografia líquida associada à espectrofotometria de massa	16 semanas (medições: 0, 1, 3, 6, 10 e 16 semanas)	25(OH)D, horm. paratireóide, cálcio sérico, marcadores hepático e renal.	Cápsulas, oral
Burnett-Bowie et al, 2012. & Mitchell et al, 2015	18 < idade < 45 anos, 25(OH) D ≤ 20 ng/ml; funções renal, hepática e tireoidiana normais; homens com níveis de testosterona normais; mulheres com ciclo menstrual normal;	90	Placebo, 50.000 - D3	Semanal	Cromatografia líquida associada à espectrofotometria de massa	12 semanas (medições: 0,4,8 e 12 semanas)	Média de 25(OH)D, 1,25(OH)D, FGF23, fosfato urinário e sérico, horm. paratireóide e fosfato sérico, cálcio, insulina, glicose em jejum; lipídios, IMC e pressão sanguínea.	Cápsulas, oral
Gupta et al, 2010.	-	40	Placebo, 60.000 - D3 + carbonato de cálcio	Semanal por 8 semanas seguida de dose mensal por 4 meses. Cálcio diário por 6 meses.	Radioimunoensaio	4 meses (medições: 0,2 e 6 meses)	Média 25(OH)sérico, cálcio, fósforo inorgânico, fosfatase alcalina, força do aperto de mão, força sóleo-gastrocnêmio, distância de caminhada percorrida	Sachê, oral e carbonato de cálcio em tablete oral



