



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



Monografia

Suplementação com Vitamina D: uma revisão sistemática

Jéssica Mendes Borges

Salvador (Bahia)
Fevereiro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Borges, Jéssica Mendes
B732 Suplementação com vitamina D: uma revisão sistemática / Jéssica Mendes Borges.
Salvador: JM, Borges, 2014.

VIII. 27 fls.

Orientadora: Profª. Drª. Christiane Machado Santana.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Vitamina D. 2. Deficiência de vitamina D. I. Santana, Christiane Machado. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU – 577.161.2



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



Monografia

Suplementação com Vitamina D: uma revisão sistemática

Jéssica Mendes Borges

Professor orientador: Christiane Machado Santana

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, 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)
Fevereiro, 2014

Monografia: *Suplementação com Vitamina D: uma revisão sistemática*, de **Jéssica Mendes Borges**.

Professor orientador: **Christiane Machado Santana**

COMISSÃO REVISORA:

- **Christiane Machado Santana** (Presidente), Professora Auxiliar do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marcio Cajazeira Aguiar**, Professor Adjunto do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Nívea Farias Luz**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós Graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) 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 VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Não haverá borboletas se a vida não passar por longas e silenciosas metamorfoses.” **Rubem Alves**

Aos meus pais, Joilson e Laudelina, meus
irmãos, Joicilene e Jeferson, e meu
companheiro João Vitor

EQUIPE

- Jéssica Mendes Borges, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: med.jessica@hotmail.com
- Christiane Machado Santana, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutora **Christiane Machado Santana**, pelo apoio e substantivas orientações acadêmicas.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1 Vitamina D	5
III.1.1 Fisiologia	5
III.1.2 Papel no metabolismo mineral e ósseo	6
III.1.3 Ação em outros órgãos e sistemas	7
III.2 Insuficiência e deficiência de Vitamina D	7
III.3 Prevalência e importância clínica da hipovitaminose D	9
III.4 Reposição de Vitamina D	10
IV. METODOLOGIA	12
V. RESULTADOS	14
VI. DISCUSSÃO	18
VII. CONCLUSÕES	23
VIII. SUMMARY	24
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

ÍNDICE DE QUADROS E FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA

Fluxograma 1: Seleção de artigos pesquisados no PubMed	14
---	-----------

QUADROS

Quadro 1: Tipo de estudo e número da amostra, por autor e ano	15
Quadro 2: Idade dos participantes e tempo de seguimento, por autor e ano	16
Quadro 3: Resposta à suplementação com Vitamina D e situação clínica associada, por autor e ano	16

I. RESUMO

Introdução: A Vitamina D atua na regulação do metabolismo ósseo e desempenha ações em outros tecidos, sendo considerada um potente hormônio. Sua deficiência tem sido descrita em populações de todo o mundo, levando a alterações no metabolismo ósseo (raquitismo nas crianças e osteomalácia nos adultos). Além disso estudos têm evidenciado a associação de hipovitaminose D e doenças imunológicas, cânceres e outras condições clínicas, fazendo-se necessária a suplementação.

Objetivos: Estudar o estado atual da suplementação com Vitamina D e seus benefícios.

Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática de estudos científicos a partir da base de dados PUBMED. A estratégia de busca se utilizou das palavras-chave “vitamin D and deficiency”, “vitamin D and drug therapy”, “vitamin D and therapeutic use”.

Resultados: A partir da busca inicial foram encontrados 2.905 artigos. Destes, 2.447 não possuíam livre acesso. Dos 458 artigos restantes, apenas 159 foram publicados nos últimos 5 anos. Estes tiveram seus títulos e resumos analisados, restringindo o resultado para 46 artigos, os quais foram avaliados quanto a critérios de inclusão e exclusão, sendo contemplados 20 artigos para esta revisão. **Discussão:** Vários estudos sugerem benefícios na suplementação com Vitamina D em determinadas condições clínicas. Na doença renal crônica, por exemplo, a suplementação é eficaz na prevenção do hipoparatiroidismo secundário, além de ser uma opção de baixo custo. **Conclusão:** As condições clínicas associadas à necessidade de suplementação de vitamina D são variadas, havendo controvérsias na literatura quanto às doses ideais a serem utilizadas. Faz-se necessário a realização de estudos com força de evidência elevada para estabelecer diretrizes de suplementação em cada condição clínica relacionada.

Palavras-chave: 1. Vitamina D; 2. Deficiência de Vitamina D

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL:

Estudar o estado atual da suplementação com vitamina D.

SECUNDÁRIOS:

1. Rever a fisiologia e importância da vitamina D no metabolismo ósseo e em outros sistemas do organismo;
2. Determinar as evidências atuais em relação à suplementação com Vitamina D e seus benefícios.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1 – VITAMINA D

As vitaminas são substâncias essenciais para o metabolismo e manutenção da homeostase do corpo, ainda que em pequenas quantidades. Não são produzidas pelo organismo humano, fazendo-se necessário sua ingestão através dos alimentos. A única exceção é a Vitamina D (1), a qual é sintetizada endogenamente através de uma série de etapas dependentes de fatores externos e, numa menor proporção, é adquirida através da dieta. Desta forma, embora não seja produzida por uma glândula como os hormônios clássicos, é considerada um potente hormônio, com ações específicas nos tecidos humanos; apesar de ser culturalmente denominada e conhecida como uma vitamina.

O termo Vitamina D engloba um conjunto de moléculas lipossolúveis, capazes de atuar na regulação do metabolismo ósseo e desempenhar importantes papéis em outros órgãos e sistemas.

Os principais compostos representantes da Vitamina D são a Vitamina D₂ ou ergocalciferol - produzida exclusivamente por plantas sob efeito dos raios solares; e a Vitamina D₃ ou colecalciferol, produzida endogenamente a partir da ação solar sobre a pele. Desta forma, a Vitamina D₂ só pode ser utilizada pelo organismo humano a partir da ingestão de alimentos vegetais. Ambas as formas da Vitamina, sofrem uma cadeia sucessiva de reações, até resultarem em moléculas metabolicamente ativas, as quais irão desempenhar as funções fisiológicas da Vitamina D.

III.1.1 – FISIOLOGIA

A Vitamina D₃ é produzida endogenamente no organismo humano a partir da ação solar sobre a pele. Os raios ultravioletas B provocam uma reação fotolítica na molécula precursora 7-deidrocolesterol (7-DHC), presente na camada de Malpighi da epiderme, produzindo o colecalciferol (2).

Em relação à Vitamina D₂, adquirida através da ingestão de determinados alimentos, as moléculas precursoras ficam em suspensão no intestino proximal para prover sua absorção. Por serem compostos lipossolúveis, são armazenados em micelas até serem absorvidos por difusão simples pelos enterócitos. São então transportados para o fígado através da circulação portal, onde seguem a mesma via de metabolismo da produção endógena, com produção final de calcitriol ao nível dos rins.

Tanto a Vitamina D₃ quanto a Vitamina D₂ são transportadas no sangue pela proteína ligadora da Vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*) até alcançarem o fígado, onde sofrem hidroxilação no carbono 25. Forma-se então a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol (25-(OH) D₃ e 25-(OH) D₂). Nas células dos túbulos proximais renais, assim como em outros tecidos, o calcidiol sofre hidroxilação no carbono 1, originando a molécula ativa da vitamina D, a 1,25-diidroxivitamina D (1,25 (OH)₂ D) ou calcitriol (3,4).

III.1.2 - PAPEL NO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO

O papel mais importante da Vitamina D, conhecido até então, é a influência que exerce na homeostase do cálcio e do fosfato, elementos essenciais no metabolismo e na síntese óssea.

O calcitriol (1,25-diidroxivitamina D), forma ativa da Vitamina D, atua no intestino, promovendo a absorção ativa de cálcio na região do duodeno e absorção passiva no jejuno, através da estimulação de proteínas presentes nos enterócitos que, por sua vez, promovem captação de cálcio. O calcitriol atua também na absorção intestinal de fosfato, envolvendo a ativação de proteínas e fatores de crescimento nas porções do duodeno e jejuno (4).

No rim, o calcitriol também age diminuindo a excreção de cálcio e fosfato. Isso se dá pelo aumento da reabsorção destes elementos ao nível dos túbulos distais renais (4,5).

Uma vez que promove aumento nas concentrações séricas de cálcio e fósforo, a Vitamina D na sua forma ativa (1,25-diidroxivitamina D), proporciona condições adequadas para a mineralização óssea. A produção de 1,25-diidroxivitamina D é regulada pelo paratormônio (PTH), assim como

pelos níveis séricos de cálcio e fosfato. A deficiência de Vitamina D induz a ação do paratormônio (PTH), estimulando a ação de osteoclastos, que, por sua vez, incrementam a absorção mineral dos ossos, regulando os níveis séricos de cálcio e fosfato. Ao contrário, níveis elevados de Vitamina D induzem calcificação óssea.

III.1.3 - AÇÃO EM OUTROS ÓRGÃOS E SISTEMAS

As funções biológicas da Vitamina D ocorrem mediante ligação ao seu receptor VDR (VDR, *vitamin D receptor*), presente no núcleo das células alvo, modulando a transcrição de genes específicos. Além de estar presente nos rins, glândulas paratireóides, intestino e osso, foi descrito que o VDR está presente também em muitos outros tecidos como próstata, mama, cólon, pâncreas, células do sistema imune, cérebro, tecido muscular etc (5,6). Foram identificados 36 tecidos capazes de responder fisiologicamente à Vitamina D (7).

Esses dados têm levado a hipóteses recentes de que a deficiência de Vitamina D estaria relacionada à fisiopatologia de diversas outras doenças.

III.2 - INSUFICIÊNCIA E DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

As concentrações plasmáticas ideais da Vitamina D, suficientes para manutenção adequada de suas funções, são bastante controversas na literatura. Há uma tendência em classificar esses valores em níveis de suficiência, insuficiência e deficiência. Um dos motivos da dificuldade de se definir valores padrões, reside na inconsistência entre ensaios e os dados relatados, bem como nas limitações em se criar um ensaio laboratorial padrão para a rotina de dosagem da Vitamina D (3). Contudo, o fundamento qualitativo é considerar como níveis adequados aqueles capazes de manter o paratormônio em concentrações normais (4).

A melhor medida das concentrações séricas de Vitamina D é estimada pelo valor de 25-hidroxivitamina D, cuja meia vida é mais longa e apresenta-se em concentrações maiores na

circulação sanguínea, quando comparado com o 1,25-diidroxitamina D (molécula metabolicamente ativa) (2,3).

Os níveis séricos que definem insuficiência e deficiência de vitamina D não são únicos e variam de acordo com valores de concentrações plasmáticas em cada grupo populacional até então estudado. Desta forma, considerando o nível sérico ótimo de 25-(OH) D igual a 30 ng/ mL, quase toda a população norte-americana, canadense e européia apresenta deficiência e necessita de suplementação. Além disso, a exposição solar difere bastante de uma população para a outra, o que influencia nos valores séricos da Vitamina D; e conseqüentemente na decisão de terapia suplementar (1).

A deficiência de vitamina D é comum em todas as faixas etárias e, de maneira geral, níveis séricos de 25-(OH) D iguais ou maiores que 20 ng/ mL, são considerados adequados para manter a homeostase, independente do grau exposição solar (1).

A determinação de níveis suficientes de Vitamina D varia de acordo com a faixa etária do indivíduo. Para os adultos é recomendado manter um valor entre 20 e 40 ng/mL de 25-(OH) D, baseado em estudos envolvendo associação com níveis de paratormônio, absorção de cálcio e densidade óssea. Nas crianças e adolescentes, esses valores foram definidos a partir de estudos realizados em grupos populacionais isolados, podendo não ser seguramente utilizado em outras populações. Para estes, é considerado valor suficiente de Vitamina D um nível sérico maior ou igual a 20 ng/mL de 25-(OH) D, sendo a insuficiência definida quando há concentrações entre 15 e 20 ng/mL e deficiência em níveis abaixo de 15 ng/mL (3). Há ainda uma classificação de deficiência grave, quando esses valores encontram-se abaixo de 5 ng/mL (4).

Neste sentido, a Hipovitaminose D é considerada quando os valores plasmáticos de 25-(OH) D não são capazes de gerar resposta fisiológica à glândula paratireóide com produção de paratormônio. A insuficiência é descrita quando há produção de paratormônio normal ou elevada, na vigência de um hiperparatireoidismo secundário, com níveis baixos de Vitamina D circulante. E a deficiência é considerada na presença de alterações deficientes na mineralização óssea e níveis

elevados de paratormônio. Nesta situação, o raquitismo e a osteomalácia clássicos estão presentes, além de outras manifestações como hipocalcemia e hipofosfatemia (2).

As concentrações séricas máximas também são motivos de discussões, sendo considerados níveis acima de 140ng/mL tóxicos. Um dos primeiros sinais de intoxicação é a hipercalcúria. Contudo, não há dados consistentes acerca deste parâmetro de avaliação como marcador da concentração limite de Vitamina D circulante (4).

III.3 – PREVALÊNCIA E IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA HIPOVITAMINOSE D

Estudos epidemiológicos têm apontado que uma grande parte da população mundial apresenta baixos níveis de Vitamina D, independente de variáveis como sexo, idade e localização geográfica, (se não tem referência, não afirme), podendo-se afirmar que a prevalência é bastante elevada.

Nos Estados Unidos, a deficiência ou insuficiência de Vitamina D atinge cerca de 15% da população pediátrica (3).

No Brasil, a prevalência gira em torno de 60% nos adolescentes, de 40% a 58% nos adultos jovens e de 42% a 83% nos idosos (4), apesar da grande exposição solar em nosso meio. Um estudo realizado na cidade de São Paulo revelou que cerca de 71% dos idosos institucionalizados e pouco mais de 55 % dos idosos de vida livre apresentavam níveis muito baixos de 25-(OH) D, com quase mesma proporção de hiperparatireoidismo secundário em ambos os grupos (8).

Essa hipovitaminose está sendo considerada um problema de saúde pública mundial, associada não só a alterações do metabolismo mineral e ósseo, como também ao desenvolvimento de doenças endocrinometabólicas.

A deficiência de Vitamina D pode resultar de uma disponibilidade prejudicada (ausência na dieta, distúrbios de má absorção e/ou comprometimento de produção cutânea); comprometimento hepático da hidroxilação para produzir 25-hidroxivitamina D; comprometimento renal da

hidroxilação para produzir 1,25-hidroxivitamina D; e insensibilidade ou resistência do órgão alvo ao metabólito da vitamina D (9).

Baixos níveis circulantes de Vitamina D e a conseqüente baixa disponibilidade de cálcio e fósforo levam a alterações no metabolismo ósseo, com redução da função dos osteoblastos. Essas anormalidades resultam em raquitismo nas crianças e osteomalácia nos adultos. Na osteoporose, essa deficiência potencializa a perda óssea e aumenta o risco de fraturas nessa doença (2).

Nos Estados Unidos, os baixos níveis séricos de Vitamina D estão relacionados ao desenvolvimento de hipertensão, hiperglicemia e síndrome metabólica em adolescentes (3).

A associação entre a Hipovitaminose D e condições imunológicas (esclerose múltipla, diabetes melitus tipo 1, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal), distúrbios do humor e alguns cânceres (mama, cólon e próstata), foi descrita, embora a relação causal ainda não esteja estabelecida (3).

Estudos clínicos e epidemiológicos apontam para o maior risco de desenvolvimento de Diabetes Melitus tipo 2 em indivíduos com baixas concentrações de Vitamina D, demonstrando aumento da resistência insulínica e intolerância à glicose (5).

Foi evidenciada também a relação entre obesidade e hipovitaminose D, talvez pelo acúmulo dessa substância nos tecidos adiposos e ativação hipotalâmica, a qual propicia aumento da sensação de fome e diminuição do gasto energético (5).

Outros trabalhos apresentam uma gama de condições clínicas (hipertensão, doenças cardiovasculares, fraqueza muscular, perturbações psiquiátricas e neurológicas) que têm em seu desenvolvimento associação direta ou indireta com as baixas concentrações séricas de Vitamina D nos indivíduos portadores (5,8).

III.4 – REPOSIÇÃO DE VITAMINA D

As mudanças sociais e comportamentais da população, ocorridas nas últimas décadas, culminou na diminuição da exposição solar, principal fonte pela qual adquirimos a Vitamina D.

Somado a estes fatores, as engenhosas campanhas de prevenção ao câncer de pele, geram na população a interpretação equivocada de que a exposição ao sol é apenas maléfica para a saúde.

A prevenção da Hipovitaminose D pode ser conseguida por muitos indivíduos apenas com a exposição solar casual. Ainda assim, esta medida é bastante influenciada pela localização geográfica, uso de protetor solar, estação do ano e pigmentação da pele.

A necessidade de se repor Vitamina D é questionável e muito dependente dos padrões utilizados para estimar a deficiência, bem como da exposição solar individual.

A Sociedade de Endocrinologia Norte-Americana recomenda, para indivíduos com deficiência de Vitamina D (níveis séricos de 25-(OH) D abaixo de 30 ng/mL), uma dosagem diária de 6.000 UI por 8 semanas, seguido de 1.500 a 2.000 UI para manutenção (1).

Não há um consenso quanto a dosagem para suplementação diária de Vitamina D. Os trabalhos evidenciam doses específicas para cada condição clínica presente, embora nem todos os indivíduos tenham a mesma resposta orgânica, por influência de fatores pessoais. Um estudo comparando níveis séricos de Vitamina D e o desenvolvimento de Diabetes Melitus tipo 2 demonstrou que a dose de suplementação necessária para reduzir em 33% o risco dessa doença deve ser maior que 800 UI / dia (8).

IV. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática de estudos científicos em meio eletrônico a partir da base de dados PUBMED, através do endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Esta base de dados foi escolhida em virtude do seu reconhecimento no contexto científico e por ser mantenedora de um grande acervo para pesquisa.

No site PUBMED foi utilizada a ferramenta MeSH para a realização da pesquisa. A estratégia de busca se utilizou das palavras chaves: “vitamin D and deficiency”, “vitamin D and drug therapy”, “vitamin D and therapeutic use”. O que caracterizou um detalhamento de busca da seguinte forma: (("Vitamin D Deficiency"[Mesh]) AND "Vitamin D Deficiency/drug therapy"[Mesh]) OR ("Vitamin D Deficiency/therapeutic use"[Mesh]).

Foram critérios de inclusão:

1. Artigos publicados na língua portuguesa e inglesa;
2. Estudos realizados com seres humanos;
3. Artigos com disponibilidade de acesso online a todo o texto;
4. Publicações realizadas nos últimos 5 anos;
5. Estudos evidenciando a utilização da vitamina D como suplementação e/ou terapia medicamentosa;
6. Estudos demonstrando os aspectos atuais acerca do uso da Vitamina D e seu papel na terapia de algumas doenças.

Considerados critérios de exclusão:

1. Estudos publicados em algum outro idioma que não os utilizados como critério de inclusão;
2. Estudos realizados com animais;

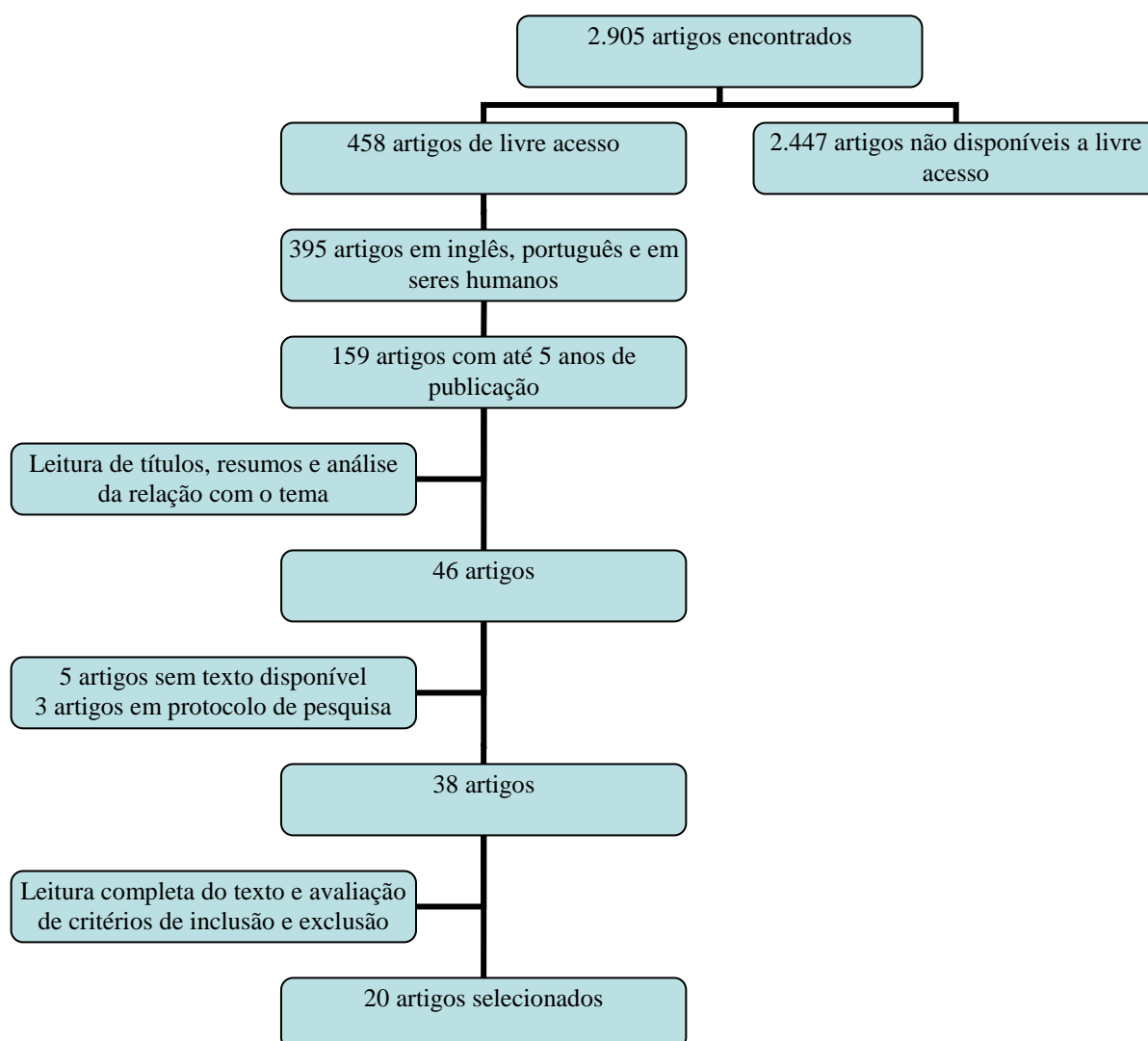
3. Publicações realizadas há mais de 5 anos;
4. Estudos sem acesso online ao texto completo;
5. Estudos que não evidenciassem o uso da vitamina D como suplementação e/ou terapia medicamentosa;
6. Estudos abordando hipovitaminoses, que não a hipovitaminose D;
7. Estudos relatando a suplementação de vitamina D em associação com outras substâncias;

É de se chamar atenção para o fato de que na fundamentação teórica foram utilizados artigos sobre Vitamina D, sua fisiologia, importância clínica e outros aspectos pertinentes, o que não seguiu o método de busca supracitado.

V. RESULTADOS

Através da estratégia de busca do PubMed, com a utilização da ferramenta Mesh, foram obtidos inicialmente 2.905 artigos. Após restringir a busca, utilizando os filtros disponíveis no site e, realizada a leitura de títulos, resumos e texto completo dos trabalhos, com atenção aos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 20 artigos (FLUXOGRAMA 1).

FLUXOGRAMA 1: Seleção de artigos pesquisados no PubMed.



Os estudos avaliados são de diversos tipos, dentre os quais existem 1 relato de caso, 1 estudo de corte transversal, 1 estudo descritivo, 1 estudo retrospectivo, 2 ensaios clínicos, 6 revisões sistemáticas e 8 estudos prospectivos, totalizando 20 estudos. Excluindo o estudo descritivo e as seis revisões sistemáticas, por não conferir a eles estudo direto do indivíduo, o total da amostra dos demais estudos foi de 1.366 pessoas (QUADRO 1).

QUADRO 1: Tipo de estudo e número da amostra, por autor e ano.

AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	NÚMERO DA AMOSTRA
Bonakdaran S et al, 2012	Estudo de corte transversal	119
Schreuder F et al, 2012	Ensaio clínico	84
Al-Daghri NM et al, 2012	Estudo prospectivo	120
Etminani-Esfahani M et al, 2012	Estudo prospectivo	98
Urrutia RP, Thorp JM, 2012	Revisão sistemática	-
Shroff R et al, 2012	Ensaio clínico	47
Melamed ML, Thadhani RJ, 2011	Revisão sistemática	-
Rankin W, 2011	Revisão sistemática	-
Monk RD, Bushinsky DA, 2011	Revisão sistemática	-
Aljabri KS et al, 2010	Estudo prospectivo	80
Kamen DL, 2010	Revisão sistemática	-
Rode A et al, 2010	Estudo prospectivo	158
Kumar VA et al, 2011	Estudo prospectivo	81
Matias PJ et al, 2010	Estudo prospectivo	158
Stubbs JR et al, 2010	Estudo prospectivo	7
Artaza JN et al, 2009	Revisão sistemática	-
Jean G et al, 2009	Estudo prospectivo	107
Yamshchikov AV et al, 2009	Relato de caso	1
Pierrot-Deseilligny C, 2009	Estudo descritivo	-
Pepper KJ et al, 2009	Estudo retrospectivo	306
	TOTAL DA AMOSTRA	1.366

Dos estudos envolvendo diretamente pessoas, um estudo não informou a idade dos participantes, outro informou que os participantes tinham menos que 18 anos e um terceiro estudo relatou a idade média dos indivíduos como sendo maior que 12 anos. Já os demais estudos relataram a média da idade dos participantes envolvidos (QUADRO 2).

QUADRO 2: Idade dos participantes e tempo de seguimento, por autor e ano.

AUTOR E ANO	IDADE DOS PARTICIPANTES	TEMPO DE SEGUIMENTO
Bonakdaran S et al, 2012	55,3 ± 11,2	8 semanas
Schreuder F et al, 2012	18 a 60 anos	12 semanas
Al-Daghri NM et al, 2012	56,6 ± 8,7	18 meses
Etminani-Esfahani M et al, 2012	40,25 ± 8,94	18 meses
Urrutia RP, Thorp JM, 2012	Revisão sistemática	-
Shroff R et al, 2012	< 18 anos	6 meses
Melamed ML, Thadhani RJ, 2011	Revisão sistemática	-
Rankin W, 2011	Revisão sistemática	-
Monk RD, Bushinsky DA, 2011	Revisão sistemática	-
Aljabri KS et al, 2010	> 12 anos	12 semanas
Kamen DL, 2010	Revisão sistemática	-
Rode A et al, 2010	54,5 ± 14,5	4 meses
Kumar VA et al, 2011	62,1 ± 13,3	12 meses
Matias PJ et al, 2010	62,8 ± 14,8	12 meses
Stubbs JR et al, 2010	Não informou	10 semanas
Artaza JN et al, 2009	Revisão sistemática	-
Jean G et al, 2009	66,4 ± 15	15 meses
Yamshchikov AV et al, 2009	63	13 meses
Pierrot-Deseilligny C, 2009	Estudo descritivo	-
Pepper KJ et al, 2009	67 ± 12	3 meses

Nos 20 artigos avaliados foram encontradas, seja por realização direta do estudo ou por revisão bibliográfica, evidências do uso da vitamina D como suplementação e seus benefícios em diversas situações clínicas (QUADRO 3).

QUADRO 3: Resposta à suplementação com Vitamina D e situação clínica associada, por autor e ano.

AUTOR E ANO	EVIDÊNCIAS DE RESPOSTAS À SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D	SITUAÇÃO CLÍNICA ASSOCIADA
Bonakdaran S et al, 2012	Redução da pressão sanguínea diastólica, da HbA1c, do colesterol total e do LDL colesterol	Nefropatia diabética, hiperlipidemia e hipertensão
Schreuder F et al, 2012	Alívio da dor e melhora no desempenho para caminhar e subir escadas	Dor músculo esquelética inespecífica

CONTINUA

QUADRO 3. [continuação].

Al-Daghri NM et al, 2012	Diminuição do colesterol total, do LDL colesterol e da albumina sérica. Aumento do nível sérico de insulina e da função das células beta – HOMA	Diabetes Melitus tipo 2
Etminani-Esfahani M et al, 2012	Ativação do metabolismo e remodelamento ósseo	Pacientes HIV positivos em uso de antirretroviral
Urrutia RP, Thorp JM, 2012	Retardo no desenvolvimento de pré-eclâmpsia, manutenção do metabolismo ósseo	Gravidez
Shroff R et al, 2012	Retardo no desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário nos estágios 2 e 3 da doença renal	Doença renal crônica
Melamed ML, Thadhani RJ, 2011	Diminuição dos níveis séricos de paratormônio e retardo no desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário	Doença renal crônica
Rankin W, 2011	Controle do metabolismo de cálcio, paratormônio e da hipovitaminose D	Hiperparatireoidismo primário
Monk RD, Bushinsky DA, 2011	Redução nos níveis de paratormônio	Doença renal crônica avançada
Aljabri KS et al, 2010	Controle no nível glicêmico	Diabetes Melitus tipo 1
Kamen DL, 2010	Redução do risco de fraturas, melhora da resposta imunológica	Lúpus Eritematoso Sistêmico
Rode A et al, 2010	Controle da hipovitaminose D, redução do risco de esteatose e fibrose	Doença hepática crônica
Kumar VA et al, 2011	Redução na utilização de eritropoietina recombinante humana durante o tratamento	Pacientes em hemodiálise
Matias PJ et al, 2010	Redução da hipovitaminose D, melhor controle do metabolismo mineral, atenuação da inflamação, dosagem reduzida de estimuladores da eritropoiese	Pacientes em hemodiálise
Stubbs JR et al, 2010	Redução nos níveis circulantes de citocinas inflamatórias	Doença renal terminal
Artaza JN et al, 2009	Regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo	Doenças cardiovasculares
Jean G et al, 2009	Redução nos níveis de paratormônio e controle da hipovitaminose D	Pacientes em hemodiálise
Yamshchikov AV et al, 2009	Melhora clínica ao tratamento e resposta imune	Tuberculose pulmonar
Pierrot-Deseilligny C, 2009	Aumento da produção de citocinas antiinflamatórias e redução de episódios de crises	Esclerose múltipla
Pepper KJ et al, 2009	Níveis séricos suficientes de vitamina D, sem efeitos adversos	Hipovitaminose D em adultos

VI. DISCUSSÃO

Atualmente estudos têm demonstrado o papel da Vitamina D não só no metabolismo mineral e ósseo, como também em diversos outros órgãos. As funções extra-esqueléticas foram descritas em virtude da presença de um receptor nuclear de Vitamina D em muitos tecidos humanos, corroborando com a sua definição de um verdadeiro hormônio.

Estas evidências são norteadoras de novas pesquisas na busca de associações entre as concentrações plasmáticas de Vitamina D e diversos tipos de doenças. A deficiência desta substância está sendo cada vez mais descrita na população mundial e atribuído a isso, sua associação com o desenvolvimento de doenças imunológicas, neoplásicas, endocrinometabólicas, dentre outras. Contudo, há uma grande discussão quanto aos níveis séricos de Vitamina D considerados insuficientes ou deficientes, dificultando a conduta de terapia suplementar.

Alguns estudos têm evidenciado a presença de Hipovitaminose D no curso de certas condições clínicas, atentando para a necessidade de suplementação. Os esforços em estabelecer critérios para a conduta terapêutica de reposição são limitados pela presença de fatores que influenciam na produção endógena desta substância (exposição solar, uso de protetores, distúrbios metabólicos, pigmentação da pele), bem como pela falta de critérios diagnósticos específicos de Hipovitaminose D.

Desta forma, as pesquisas realizadas seguem parâmetros peculiares para indicação de suplementação com Vitamina D. É avaliado o grau de hipovitaminose para cada condição clínica estudada e conforme resposta orgânica e evidência de benefício, é então considerada viável a suplementação.

A partir da descoberta de receptores de Vitamina D na musculatura esquelética, alguns estudos avaliaram os benefícios da suplementação e a melhora de sintomas músculos-esqueléticos. Num ensaio clínico (10) envolvendo 84 pacientes portadores de dores musculares inespecíficas de difícil tratamento, foram feitas altas doses de Vitamina D (150.000 UI) a um grupo randomizado e

comparado com um grupo placebo. A deficiência de Vitamina D foi definida como níveis séricos de 25-(OH) D abaixo de 50 nmol/ L. Os resultados mostraram que, após o tratamento, os pacientes que fizeram uso de Vitamina D relataram melhora significativa da dor e da qualidade da marcha e ao subir escadas, quando comparado ao grupo placebo. Não foram descritas reações adversas pelo uso de altas doses de Vitamina D durante o estudo.

Considerando que alguns medicamentos, como os anti-retrovirais, aumenta o catabolismo da Vitamina D, é freqüente a deficiência deste composto em pacientes com terapia antiretroviral, em especial os HIV positivos. Um estudo (11) avaliou o benefício da suplementação com Vitamina D neste grupo de pacientes. Demonstrou-se que uma dose única de 300.000 UI foi capaz de promover a ativação de osteoclastos e osteoblastos com formação óssea adequada e sem efeitos colaterais.

Uma revisão sistemática (12) avaliou 78 estudos abordando a deficiência de vitamina D na gravidez. Constatou-se que é alta a prevalência de deficiência na gravidez, atentando para a necessidade de suplementação. Contudo, não há um consenso geral quanto aos níveis ideais de Vitamina D na gravidez e quanto a um valor padrão de deficiência. A maioria dos autores concorda com uma dose diária de 600 UI em gestantes, para garantir o metabolismo materno e fetal e um possível retardo no desenvolvimento de pré-eclâmpsia.

No Lúpus Eritematoso Sistêmico, os indivíduos evitam exposição ao sol em decorrência da fotossensibilidade e das lesões cutâneas presentes na doença. Desta forma, a produção de vitamina D é bastante reduzida nesta parcela da população. Uma revisão da literatura (13) sobre o tema relatou que a suplementação de Vitamina D nesses indivíduos deve ser indicada, pois mostrou ser eficiente em reduzir o risco de fraturas e melhorar a resposta imunológica, com redução de crises e complicações.

Em um relato de caso (14) foi descrito a utilização da Vitamina D como terapia adjuvante ao tratamento de tuberculose pulmonar. A paciente em estudo possuía resistência ao tratamento padrão da doença pulmonar e, após 13 meses de tratamento com 50.000 UI de Vitamina D duas vezes por semana, houve melhora clínica e radiológica do quadro. Esses resultados corroboram outros trabalhos quanto a melhora imunológica com a suplementação.

Um estudo (15) analisando o papel na Vitamina D na esclerose múltipla evidenciou que a terapia suplementar estimula a produção de citocinas antiinflamatórias, bem como reduz os episódios de recaída. Nesta análise houve divergências quanto a dosagem ideal de Vitamina D, variando 100 a 14.000 UI, mas em todos os casos houve benefícios com a suplementação. Ficando evidente a necessidade de novos estudos para nortear a conduta adequada.

Um estudo (16) com 158 hepatopatas crônicos constatou que este grupo de doentes estão mais vulneráveis a Hipovitaminose D, independente do grau da doença, e a suplementação deve ser realizada. Os benefícios da reposição vitamínica nestes pacientes incluem a normalização dos níveis séricos de Vitamina D e redução do desenvolvimento de esteatose e fibrose hepática.

Uma revisão da literatura (17) mostrou que a suplementação com Vitamina D em portadores de doenças cardiovasculares favorece a redução do desenvolvimento da hipertrofia ventricular, fazendo-se promissoras pesquisas nessa área.

Em um estudo (18) envolvendo pacientes com Diabetes Melitus tipo 2, foi encontrado deficiência e insuficiência de Vitamina D, considerando os níveis séricos de 25-(OH) D menores que 15 ng/mL e 25 ng/mL, respectivamente. Essa hipovitaminose foi associada a uma alta prevalência de microalbuminúria, níveis laboratoriais ruins de glicemia e lipídeos, bem como níveis elevados de pressão arterial. Foi instituída uma terapia com 0,5 µg de calcitriol durante oito semanas, havendo efeitos benéficos na taxa de excreção de albumina, assim como redução da pressão arterial diastólica, do colesterol total, LDL, HDL e HbA1C. Contudo, o estudo não realizou novas aferições de 25-(OH) D após a suplementação para avaliar se os indivíduos alcançaram níveis séricos suficientes de Vitamina D. Resultados semelhantes foram vistos em outro trabalho (19) envolvendo homens e mulheres portadores de Diabetes Melitus tipo 2, onde se avaliou os benefícios da reposição de Vitamina D sobre o perfil metabólico desses indivíduos. Os participantes possuíam uma média de idade em torno de 56 anos e apresentavam deficiência vitamínica. Após 18 meses de suplementação houve melhora significativa no perfil lipídico (redução do colesterol total e suas frações) e aumento da função de células beta HOMA. No estudo (20) relatando a deficiência de Vitamina D em indivíduos com Diabetes Melitus tipo 1 também ficou claro os benefícios com a suplementação. Os

80 pacientes participantes receberam doses de 4.000 UI de Vitamina D e responderam com melhora do controle glicêmico. As evidentes ações da Vitamina D na prevenção da morte de ilhotas pancreáticas e aumento da produção de insulina justificam esses resultados.

O hiperparatireoidismo é um importante evento decorrente da deficiência da Vitamina D. Pacientes com doença renal crônica estão mais propensos a este evento. Um estudo randomizado (21), placebo controlado, envolvendo crianças com doença renal crônica mostrou que a suplementação com Vitamina D foi capaz de reduzir o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário nos estágios 2 e 3 da doença. Uma revisão sistemática (22) analisando os benefícios da suplementação com Vitamina D em pacientes com doença renal terminal, concluiu que a principal indicação da terapia suplementar recai sobre os efeitos em reduzir os níveis de paratormônio e conseqüentemente retardar o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. Outra revisão da literatura (23) descreveu ser segura a suplementação com Vitamina D em pacientes com hiperparatireoidismo primário assintomático. Uma pesquisa (24) envolvendo 107 pacientes em terapia de substituição renal mostrou que a suplementação com Vitamina D é uma opção de baixo custo, seguro e eficaz para corrigir a hipovitaminose destes indivíduos, além de apresentar benefícios na redução dos níveis de paratormônio. Contudo, os estudos existentes ainda são insuficientes para prever outros benefícios como a diminuição do risco de fratura, mortalidade ou diálise neste grupo de indivíduos.

A análise de um estudo (25) com pacientes em hemodiálise mostrou que estes apresentam níveis de Vitamina D baixos e a terapia com suplementação reduziu a necessidade do uso de eritropoietina por esses indivíduos. O mecanismo dessa resposta à terapia de reposição vitamínica não está clara, mas parece relacionar-se com a presença de receptores da Vitamina D em células da medula óssea, favorecendo a eritropoiese. Outro estudo (26) envolvendo 158 pacientes em hemodiálise relatou a diminuição de cálcio, fósforo e paratormônio, bem como redução de marcadores inflamatórios e do índice de massa ventricular esquerdo, após suplementação com Vitamina D. De forma semelhante outro estudo (27) evidenciou significativa melhora imunológica, com redução de citocinas inflamatórias em pacientes com terapia de substituição renal.

Numa análise retrospectiva (28) de 306 pacientes adultos saudáveis, mas com níveis insuficientes de Vitamina D, tentou-se determinar regimes para suplementação. Os resultados mostraram que existem 36 tipos de prescrições estabelecidas, sendo as mais comuns: 50.000 UI uma vez por semana durante 4 semanas, seguidas de 50.000 UI uma vez por mês por 5 meses; 50.000 UI uma vez por mês durante 6 meses; e 50.000 UI 3 vezes por semana durante 6 semanas. Esses esquemas terapêuticos elevaram os níveis de 25-(OH) D nesses indivíduos, mas não foram capazes de tornar os valores suficientes. Contudo, um estudo de revisão (29) concluiu que para a maioria dos indivíduos saudáveis a indicação de suplementação é baseada na presença de fatores de risco como hiperpigmentação da pele, obesidade e má absorção de gorduras. Neste grupo a dose de 600 UI por dia é satisfatória para atingir níveis suficientes de Vitamina D.

A análise dos estudos e de suas conclusões nos faz perceber a variedade de recentes trabalhos na literatura evidenciando os benefícios da suplementação com a Vitamina D e suas indicações clínicas. Porém, apesar dos esforços ainda há muitas controvérsias quanto a dosagem terapêutica ideal, tornando-se necessárias novas produções científicas com amostras maiores e força de evidência elevadas para que se crie diretrizes sobre as indicações e doses adequadas para a suplementação com vitamina D.

VII. CONCLUSÕES

1. Os artigos estudados evidenciam benefícios da suplementação com Vitamina D nas condições clínicas associadas.

2. Há controvérsias na literatura quanto aos valores ideais para a suplementação com Vitamina D.

3. As condições clínicas associadas a Hipovitaminose D e necessidade de suplementação são variadas, desde dor muscular inespecífica, ao Diabetes Melitus e Doença Renal Crônica.

4. Não há consenso quanto aos níveis séricos de 25-(OH) D para determinar insuficiência, deficiência ou suficiência de Vitamina D.

5. Existe uma grande limitação em se definir doses padrões de suplementação para a população geral, dentre outros aspectos, pela presença de fatores individuais (exposição ao sol, localização geográfica, pigmentação da pele).

6. Se faz necessário a realização de grandes estudos com grau de recomendação e força de evidência elevados para estabelecer diretrizes com valores padrões para suplementação em cada condição clínica relacionada.

VIII. SUMMARY

Introduction: Vitamin D acts in the regulation of bone metabolism and performs actions in other tissues, is considered a potent hormone. Its deficiency has been described in populations all over the world, leading to changes in bone metabolism (rickets in children and osteomalacia in adults). Further studies have shown the association of vitamin D deficiency and autoimmune diseases, cancers and other medical conditions, making necessary supplementation with Vitamin D.

Objectives: Study the current state of supplementation with Vitamin D and its benefits.

Methodology: This is a systematic review of scientific studies from the PUBMED database. The search strategy was used the key words "vitamin D and deficiency", "vitamin D and drug therapy", "vitamin D and therapeutic use".

Results: From the initial search 2905 articles were found . Of these, 2447 had no free access. Of the remaining 458 articles, only 159 were published in the last 5 years.

These had their titles and abstracts analyzed, restricting the result to 46 articles, which were assessed for inclusion and exclusion criteria, 20 articles being contemplated for this review.

Discussion: Several studies suggest benefits in supplementation with Vitamin D in certain clinical conditions. In chronic kidney disease supplementation shows a choice of low cost and effective for correcting vitamin A deficiency, and prevent secondary hyperparathyroidism.

Conclusion: The clinical conditions associated with vitamin D deficiency and need for supplementation are varied, and there are controversies in the literature regarding the optimal dose for supplementation with Vitamin D. It is necessary to perform studies with high strength evidence to establish guidelines for supplementation in each clinical condition related.

Key words: 1. Vitamin D; 2. Vitamin D Deficiency

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nestle M, Nesheim MC. To Supplement or Not to Supplement: The U . S . Preventive Services Task Force Recommendations on Calcium and Vitamin D. *Ann. Intern. Med.* 2013;701–3.
2. Barral D, Barros AC, Araújo RPC. Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. *Pesqui. Bras. Odontopediatria Clin. Integr.* [Internet]. 2007 Dec 10 [cited 2013 Nov 8];7(3):309–15. Available from: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/pboci/article/viewFile/181/129>
3. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. *UpToDate.* 2013;1–20.
4. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(8).
5. Schuch NJ, Garcia VC. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;625–33.
6. Bouillio R. Vitamin D and extraskeletal health. *UpToDate.* 2013;1–12.
7. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.* [Internet]. 2008 Aug;88(2):491S–499S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689389>
8. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* [Internet]. 2010 Mar;54(2):110–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485898>
9. Burns DL, Pazirandeh S. Overview of vitamin D. *UpToDate.* 2013;1–11.
10. Schreuder F, Bernsen RMD, Wouden JC. Vitamin D Supplementation for Nonspecific Musculoskeletal Pain in Non-Western Immigrants: A Randomized Controlled Trial. *Ann. J. Club.* 2012;547–55.
11. Etminani-Esfahani M, Khalili H, Jafari S, Abdollahi A, Dashti-Khavidaki S. Effects of vitamin D supplementation on the bone specific biomarkers in HIV infected individuals under treatment with efavirenz. *BMC Res. Notes* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 Jan [cited 2013 Nov 19];5(1):204. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3527201&tool=pmcentrez&render type=abstract>
12. Urruita RP, Thorp JM. Vitamin D in Pregnancy: Current Concepts. *NIH Public Access.* 2013;24(2):57–64.
13. Kamen DL. Vitamin D in Lupus. New kid on the block? *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* 2010;68(3):218–22.
14. Yamshchikov A V, Oladele A, Leonard Jr MK, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D as Adjunctive Therapy in Refractory Pulmonary Tuberculosis: A case Report. *NIH Public Access.* 2010;102(6):649–52.

15. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J. Neurol.* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Nov 19];256(9):1468–79. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2733195&tool=pmcentrez&render type=abstract>
16. Rode a, Furlanos S, Nicoll a. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. *Gastroenterol. Clin. Biol.* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2010 Nov [cited 2013 Nov 19];34(11):618–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801590>
17. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Nov 19];4(9):1515–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19696220>
18. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The Effects of Calcitriol on Albuminuria in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. 2012;23(6):1215–20.
19. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Othman A, El-Kholie E, Moharram O, Alokail MS, et al. Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study. *Cardiovasc. Diabetol.* [Internet]. ???; 2012 Jan [cited 2013 Nov 19];11(1):85. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3461474&tool=pmcentrez&render type=abstract>
20. Aljabri KS, Bokhari S a, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann. Saudi Med.* [Internet]. 2010 [cited 2013 Nov 7];30(6):454–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2994161&tool=pmcentrez&render type=abstract>
21. Shroff R, Wan M, Gullett A, Ledermann S, Shute R, Knott C, et al. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 Nov 19];7(2):216–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266572>
22. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 Nov 19];7(2):358–65. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3280034&tool=pmcentrez&render type=abstract>
23. Rankin W. Primary hyperparathyroidism. *Aust. Fam. Physician.* 2011;40(11):881–4.
24. Jean G, Souberbielle J-C, Chazot C. Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol. Dial. Transplant* [Internet]. 2009 Dec [cited 2013 Nov 19];24(12):3799–805. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622574>
25. Kumar V a., Kujubu D a., Sim JJ, Rasgon S a., Yang PS. Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients. *J. Nephrol.* [Internet]. 2011 Dec 21 [cited 2013 Nov 19];24(1):98–105. Available from:

<http://www.jnephrol.com/Navigator.action?cmd=navigate&urlkey=Abstract&t=JN&UidArticle=A8172D7C-BB3E-4513-9402-C7FEFA25E4D7>

26. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* [Internet]. 2010 May [cited 2013 Nov 19];5(5):905–11. Available from:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2863968&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* [Internet]. 2010 Feb [cited 2013 Nov 14];21(2):353–61. Available from:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2834546&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS. Evaluation Of Vitamin D Repletion Regimens To Correct Vitamin D Status In Adults. *Endocr. Pract.* 2009;15(2):2009.
29. Monk RD, Bushinsky D a. Making sense of the latest advice on vitamin D therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Nov 19];22(6):994–8. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617120>