



ARTIGO ORIGINAL

Recebido em: 7/2020

Aceito em: 8/2020

Publicado em: 9/2020

Avaliação da reposição semanal de vitamina D em adultos e idosos não-obesos

Evaluation of weekly vitamin D replacement in adults and non-obese elderly

Evaluación del reemplazo semanal de vitamina D en adultos y ancianos no obesos

Tiago Spizzirri Pereira^{1*}, Adriana Aparecida Bosco¹, Marina Abreu Corradi Cruz², Ana Carolina Gregório Custódio², Júlia Pereira Alves².

Resumo: Esse artigo buscou avaliar se doses menores de suplementação de vitamina D por tempo inferior ao preconizado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) poderiam ser suficientes para tratar pacientes com deficiência dessa vitamina. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, autocontrolado, de não inferioridade, realizado em amostra de adultos e idosos não obesos em uma cidade de Minas Gerais. Os usuários selecionados foram acompanhados por cinco semanas e divididos em três grupos, onde o primeiro foi tratado com 30.000 UI/semana de colecalciferol, o segundo com 50.000 UI/semana da mesma vitamina e o terceiro não recebeu reposição (grupo controle). Não houve diferença significativa entre o valor sérico inicial e final de vitamina D para o grupo controle, no entanto, ambos os esquemas testados foram suficientes para alcançar níveis séricos de vitamina D superiores a 30ng/mL em apenas cinco semanas, tempo menor que o sugerido pela SBEM, mesmo no grupo com dose inferior à preconizada.

Palavras-chave: Colecalciferol, Deficiência de vitamina D, Ensaio clínico.

Abstract: This article sought to evaluate whether lower doses of vitamin D supplementation for less than the time recommended by the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) could be sufficient to treat patients with vitamin D deficiency. This is a randomized, self-controlled, non-inferiority clinical trial carried out on a sample of non-obese adults and elderly in a city in Minas Gerais. The selected users were followed up for five weeks and divided into three groups, where the first was treated with 30,000 IU / week of cholecalciferol, the second with 50,000 IU / week of the same vitamin and the third did not receive replacement (control group). significant difference between the initial and final serum vitamin D values for the control group, however, both schemes tested were sufficient to achieve serum vitamin D levels above 30ng / mL in just five weeks, less than the time suggested by SBEM, even in the group with a lower dose than recommended.

Keywords: Cholecalciferol, Vitamin D deficiency, Clinical trial.

¹ Instituto de Ensino e Pesquisa Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte – Minas Gerais.

*E-mail: tiagospizzirri@yahoo.com.br

² Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Betim – Minas Gerais.

Resumen: Este artículo buscó evaluar si dosis más bajas de suplementos de vitamina D por menos del tiempo recomendado por la Sociedad Brasileña de Endocrinología y Metabología (SBEM) podrían ser suficientes para tratar a pacientes con deficiencia de vitamina D. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, autocontrolado y de no inferioridad realizado en una muestra de adultos y ancianos no obesos en una ciudad de Minas Gerais. Los usuarios seleccionados fueron seguidos durante cinco semanas y divididos en tres grupos, donde el primero fue tratado con 30.000 UI / semana de colecalciferol, el segundo con 50.000 UI / semana de la misma vitamina y el tercero no recibió reposición (grupo control). Diferencia significativa entre los valores iniciales y finales de vitamina D en suero para el grupo de control; sin embargo, ambos esquemas probados fueron suficientes para alcanzar niveles de vitamina D en suero superiores a 30 ng / ml en solo cinco semanas, menos del tiempo sugerido por SBEM, incluso en el grupo con una dosis inferior a la recomendada.

Palabras clave: Colecalciferol, Deficiencia de vitamina D, Ensayo clínico.

INTRODUÇÃO

A vitamina D tem seu papel destacado na regulação do metabolismo fosfocálcico e sua pertinência na homeostase sistêmica tem sido destacada na comunidade científica, que busca identificar outras funções dessa vitamina na saúde da população mundial. Além da homeostase do cálcio, já foram elucidadas ações dessa vitamina nos intestinos, rins, ossos e nas glândulas paratireoides. Além disso, sabe-se que a expressão dos receptores para a vitamina D ocorre em uma ampla variedade de tecidos corporais, como cérebro, coração, pele, glândulas, próstata, mamas e células imunológicas (CANNEL JJ, 2007).

A obtenção da vitamina D se dá, majoritariamente, da sua síntese cutânea catalisada pelas irradiações ultravioletas, sendo que fontes alimentares contribuem com uma pequena parcela das necessidades diárias. A radiação solar ultravioleta B (UVB) penetra na pele e converte o 7-desidrocolesterol (pré-vitamina D3) em vitamina D3 ou colecalciferol (CAPIATI D, et al., 2002). O colecalciferol não é metabolicamente ativo, devendo ser transportado até o fígado para sofrer hidroxilação tornando-se, então, 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol (CASTRO LCG, 2011). Para se tornar ativa, a vitamina D necessita de uma última hidroxilação que ocorre nas células do túbulo contorcido proximal renal, sob a ação da enzima 1 α -hidroxilase, transformando-se, assim, em 1,25 dihidroxi-vitamina D [1,25(OH)2D] ou calcitriol. Como os demais hormônios esteroides, o calcitriol atua no genoma de todos os tecidos do organismo, sinalizando a tradução dos genes em enzimas e proteínas cruciais para a manutenção da saúde e da imunidade. Esse fato explica o porquê da deficiência de vitamina D estar envolvida na patologia de várias doenças (HOLICK MF, et al., 2011).

O principal indicador da reserva da vitamina D no corpo humano é o nível sérico plasmático de calcidiol. Entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais ainda são motivo de discussão na literatura. Não há consenso sobre os níveis séricos ótimos de 25-OH-Vitamina D, mas a hipovitaminose é definida por muitos pesquisadores como níveis menores que 20ng/mL (HOLICK MF, 2007).

Na insuficiência da vitamina D – em valores menores que 20ng/mL – já se evidencia elevação nas concentrações de paratormônio (PTH) circulantes, traduzindo hiperparatireoidismo secundário e redução das concentrações de 25[OH]D e 1,25(OH)2D, assim como um maior risco de fraturas. Esse conceito se aplica especialmente aos pacientes idosos, que parecem necessitar de concentrações de calcidiol mais elevadas para manterem níveis normais de PTH. Na deficiência grave de vitamina D, com valores da reserva corporal <10ng/mL, evidenciam-se alterações histológicas clássicas da osteomalácia e do raquitismo, com mineralização deficiente da matriz osteoide, além de aumento acentuado do nível de PTH. Nesta situação, há também hipocalcemia e hipofosfatemia (PREMAOR MO, FURLANETTO TW, 2006).

Dentre os fatores de risco para a hipovitaminose D na população brasileira, podemos destacar: dieta carente em vitamina D (encontrada, principalmente, em peixes gordurosos), baixa exposição solar, diminuição da eficiência da síntese cutânea, dificuldade de absorção intestinal e redução da atividade da 1 α -hidroxilase renal que acompanha o envelhecimento (CANNEL JJ, et al., 2008). Essa deficiência é comum em todas as

faixas etárias, em especial em idosos, gestantes e obesos, com uma prevalência de 20 a 100%, dependendo da população avaliada (YANOFF LB, et al., 2006). Estudos realizados nos Estados Unidos demonstram alta prevalência de hipovitaminose D relacionada à obesidade justificada pela diminuição da biodisponibilidade da vitamina pelo seu depósito no tecido adiposo. Em indivíduos de pele escura, a maior concentração de melanina atua como barreira para a radiação UVB. Já a população idosa apresenta capacidade reduzida da pele em sintetizar pró-vitamina D, menor exposição ao sol, menor absorção gastrointestinal e uso de muitos fármacos que interferem na absorção e metabolismo da vitamina D (SARAIVA GL, et al., 2007).

A reposição de vitamina D é feita em geral com a utilização de vitamina D3 (colecalférol). A dose inicial é de 50.000 UI/semana e deve ser administrada por oito semanas, como recomendado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Em seguida, ao atingir o valor sérico mínimo de 30ng/mL, devem-se utilizar as doses de manutenção conforme a idade e condições associadas. De acordo com a SBEM, no caso de deficiência de vitamina D, a meta de reposição são valores de 25(OH)D >30ng/mL. Atualmente dispõe-se de uma variedade de apresentações da vitamina D3 para utilização: gotas, em veículo oleoso contendo de 132 a 200U por gota; cápsulas e comprimidos de uso diário ou semanal. A forma mais utilizada para tratamento é através da solução oleosa com 200 UI/gota (MAEDA SS, et al., 2014).

Apesar da relevância dessa vitamina para o organismo, poucos estudos abordam os níveis séricos ideais, bem como a posologia para tratamento da deficiência. O estudo dirigido neste trabalho visa analisar se dosagens e tempos menores que o recomendado pela SBEM são suficientes para atingir os níveis séricos adequados de vitamina D.

MÉTODOS

Este estudo se trata de um ensaio clínico randomizado, autocontrolado, de não inferioridade, realizado em amostra de adultos e idosos não-obesos com deficiência de vitamina D, sobre a reposição com dose semanal supervisionada dessa substância durante cinco semanas. O estudo foi realizado em um município de Minas Gerais, no período entre 4 de maio a 1 de agosto de 2015, com aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa (número do parecer: 1.042.060). A seleção da amostra foi realizada entre os dias 1 de janeiro e 30 de abril de 2015, a partir de resultados dos valores séricos de 25-OH-Vitamina D, avaliados laboratorialmente. Foram incluídos na amostra do estudo pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos, com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 20 e 30kg/m², apresentando nível sérico de 25-OH-Vitamina D menor que 20ng/mL em dosagem pelo método de eletroquimioluminescência. Os pacientes que respondiam aos critérios desejados foram convidados para uma palestra, de modo que os que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos pacientes com IMC superior a 30kg/m², pacientes em uso de corticoide ou portadores de insuficiência renal crônica, insuficiência hepática e/ou neoplasias.

Após aceite na participação da pesquisa e assinatura do TCLE, os pacientes foram instruídos a realizar a coleta de sangue para avaliação do nível sérico de vitamina D inicial. Realizou-se, então, coleta de sangue periférico (3mL), em jejum de oito horas. As amostras foram armazenadas em tubos plásticos sem aditivos e, na mesma data da coleta, a dosagem de vitamina D foi realizada através de eletroquimioluminescência. Ao final do estudo, o exame foi repetido após a última dose de colecalférol em todos os grupos. Dos 388 pacientes que se submeteram a dosagem de 25-OH-Vitamina D, 40 preencheram os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo. Destes, 8 pacientes foram alocados como grupo controle, e os demais indivíduos foram divididos em dois grupos com 16 participantes cada. Ao final do experimento, os pacientes do grupo controle receberam o medicamento para tratamento domiciliar.

O estudo teve duração total de cinco semanas e os participantes deveriam comparecer semanalmente à Unidade Básica de Saúde para receber a dose supervisionada de vitamina D. Os pacientes foram randomizados aleatoriamente em dois grupos, sendo que o primeiro grupo (G1) recebeu reposição de 30.000 UI/semana, enquanto o segundo grupo (G2) recebeu dose de 50.000 UI/semana. Um terceiro grupo controle (GC) foi constituído pelos pacientes que não poderiam comparecer semanalmente. Ao término das cinco semanas, todos os pacientes dosaram o nível sérico de vitamina D para análise dos resultados, três dias após

a última dose. A segunda dosagem sérica de 25-OH-Vitamina D foi realizada nos mesmos laboratórios da primeira dosagem com a mesma metodologia, no mês de junho de 2015.

Para o tratamento dos pacientes alocados neste estudo foi fornecido gratuitamente o medicamento pela Farmácia de Minas do município, de nome comercial Depura® 5600 UI/mL, com 200 UI de vitamina D por gota, da empresa farmacêutica Sanofi Aventis do Brasil. Foram necessários dois frascos para cada paciente do grupo 1 e quatro frascos para cada paciente do grupo 2 utilizados ao longo das cinco semanas de estudo. Ressalta-se que o tratamento preconizado pela SBEM por paciente é de 50.000 UI/semana, durante oito semanas, o que corresponde ao total de 400.000 UI, isto é, cinco frascos para cada paciente.

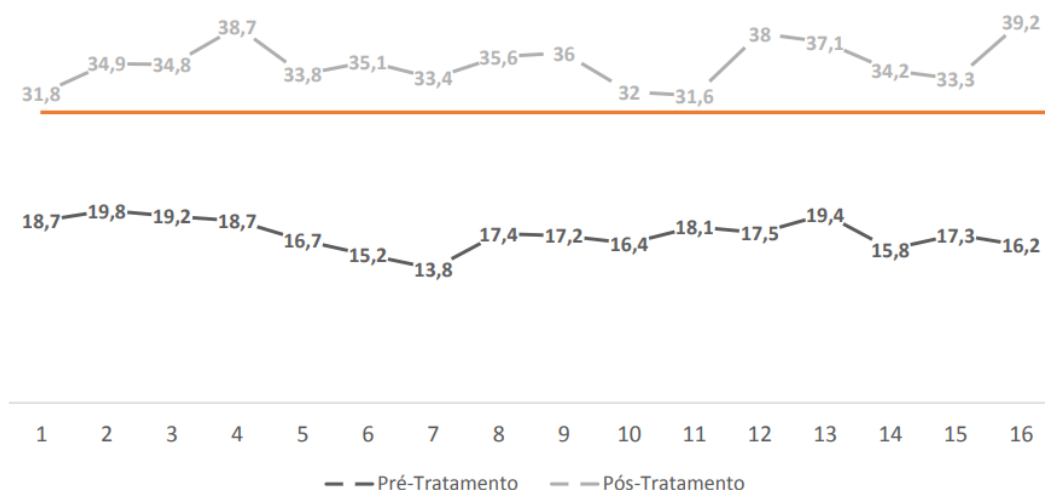
Inicialmente, as variáveis deste estudo – idade, IMC, dosagem basal de 25-OH-Vitamina D e dosagem após tratamento com colecalciferol – foram analisadas em relação a sua distribuição de normalidade. Todas as variáveis apresentaram distribuição normal. Para a análise da eficiência da suplementação de ambas as doses (30 UI e 50 UI) foi realizado o teste *t* pareado. Já para a análise do real percentual de aumento da suplementação em relação ao valor basal foi realizado o cálculo do Delta (ΔT). Esse cálculo mostra quanto de incremento, em porcentagem, houve nos níveis séricos. O resultado final do cálculo é um percentual real de aumento de 25-OH-Vitamina D na circulação sanguínea. Em todas as análises foi considerado $p < 0,05$ como diferença significativa entre as comparações.

RESULTADOS

O estudo obteve a participação de 40 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e concordaram em participar da pesquisa. Dentre os 40 pacientes, oito foram alocados para o grupo controle, e os demais indivíduos foram divididos em 2 grupos com 16 participantes cada. Os grupos foram homogêneos em relação às variáveis Idade (GC: $65,6 \pm 15,9$; G1: $62,9 \pm 12,9$; G2: $60,7 \pm 11,5$ – $p=0,69^*$) e IMC (GC: $25,9 \pm 2,9$; G1: $26,1 \pm 2,7$; G2: $26,1 \pm 2,9$ – $p=0,97^*$).

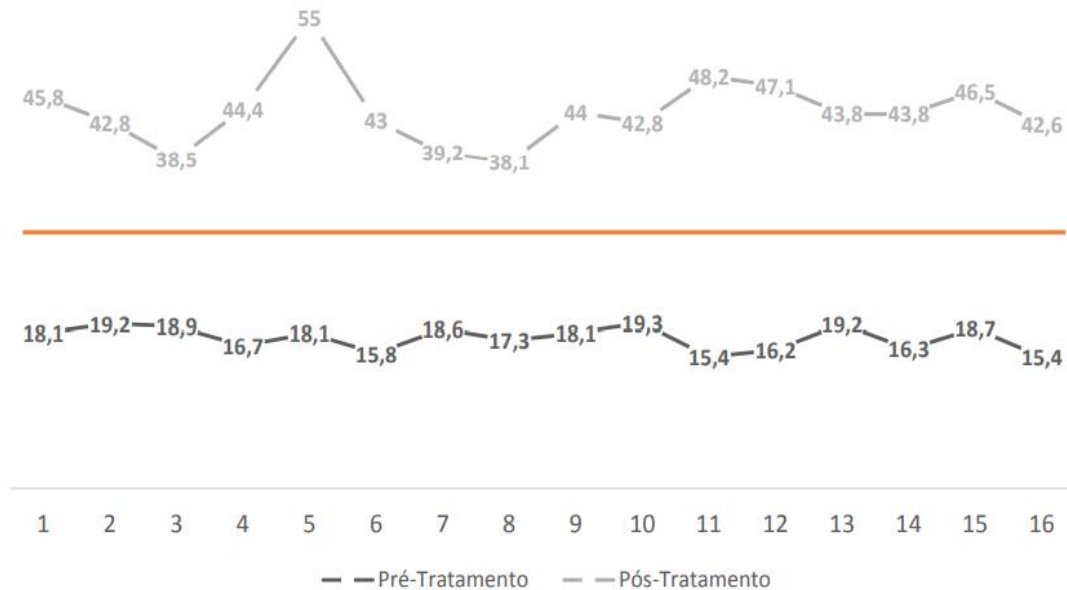
Considerando-se que neste estudo, a efetividade na reposição de vitamina D significa níveis de 25-OH-Vitamina D maior ou igual a 30ng/mL, observamos que ambas as dosagens foram efetivas em 100% dos pacientes ao final das cinco semanas (**Gráfico 1**). Os níveis séricos dos 16 pacientes submetidos ao tratamento com 30.000 UI, ao longo das cinco semanas, atingiram o nível sérico desejado, isto é, acima de 30ng/mL, assim como, os 16 pacientes submetidos ao tratamento com 50.000 UI, como preconizado pela SBEM (**Gráfico 2**).

Gráfico 1 - Distribuição pontual dos níveis séricos de todos os pacientes antes e após o tratamento para o grupo 1, submetido a suplementação com dose de 30.000 UI semanalmente por 5 semanas.



Fonte: PEREIRA TS, et al., 2020.

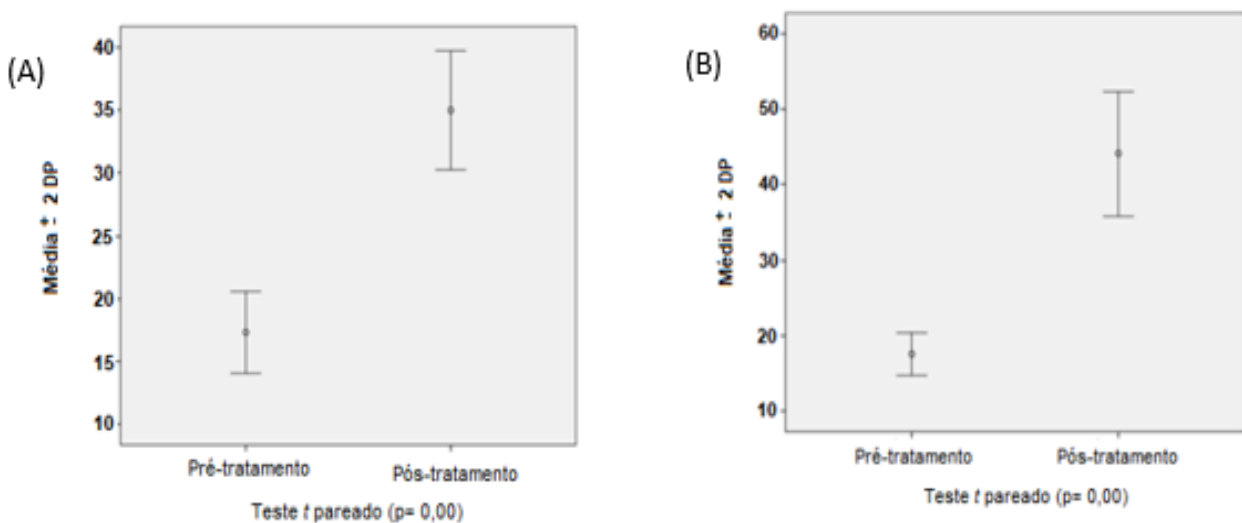
Gráfico 2 - Distribuição pontual dos níveis séricos de todos os pacientes antes e após o tratamento para o grupo 2, submetido a suplementação com dose de 50.000 UI semanalmente por 5 semanas.



Fonte: PEREIRA TS, et al., 2020.

Como era esperado no estudo, não houve diferença significativa ($17,23 \pm 1,15$; $17,82 \pm 1,79$ – $p^*=0,17$) entre o valor sérico inicial e final de vitamina D, respectivamente, quando comparados G1 e G2 ao grupo controle. No entanto, estes valores aumentaram significativamente após o tratamento com ambas as dosagens ($p=0,001$), sendo: no G1, o valor inicial foi $17,34 \pm 1,63$ atingindo valor sérico final de $34,97 \pm 2,37$ ($p^*=0,00$) (**Gráfico 3A**); no G2, valor inicial foi $17,58 \pm 1,41$ chegando a $44,11 \pm 4,09$ ($p^*=0,00$) (**Gráfico 3B**).

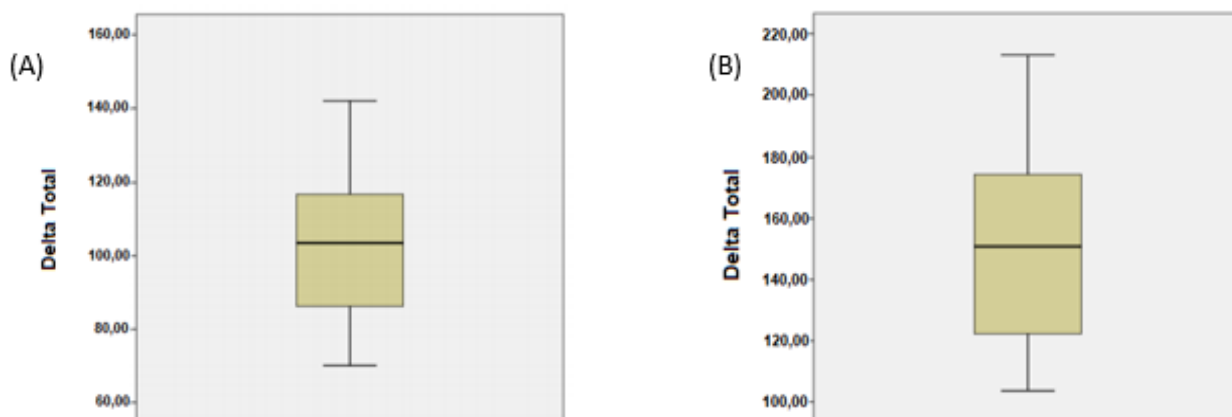
Gráfico 3 – (A) Média \pm desvio padrão dos valores de nível sérico de 25[OH]D(ng/mL) dos pacientes suplementados com 30.000 UI semanalmente por 5 semanas. **(B)** Média \pm desvio padrão dos valores de nível sérico de 25[OH]D(ng/mL) dos pacientes suplementados com 50.000 UI semanalmente por 5 semanas.



Fonte: PEREIRA TS, et al., 2020.

Ademais, realizou-se também a análise percentual desse aumento em relação ao valor basal (delta total – ΔT). Observa-se que houve um aumento médio de $103,29 \pm 22,58$ [IC 95%: 91,26 – 115,33] para o grupo G1 (**Gráfico 4A**) e $152,27 \pm 33,51$ [IC 95%: 134,84 – 170,56] para o grupo G2 (**Gráfico 4B**).

Gráfico 4 – (A) Box-Plot do ΔT dos pacientes submetidos ao suplemento ao tratamento com 30.000 UI semanalmente por 5 semanas. **(B)** Box-Plot do ΔT dos pacientes submetidos ao suplemento ao tratamento com 50.000 UI semanalmente por 5 semanas.



Fonte: PEREIRA TS, et al., 2020.

DISCUSSÃO

A reposição de vitamina D em adultos é, atualmente, de extrema relevância na prática clínica, principalmente por diversas doenças estarem relacionadas a sua deficiência. Um estudo de caso-controle realizado em San Diego (EUA) durante os anos de 2002 a 2008 demonstrou que indivíduos com hipovitaminose D apresentaram maior risco de diabetes mellitus e que a taxa de mortalidade da população foi correlacionada aos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, de maneira que quanto menores esses níveis, maior era a taxa de mortalidade. Em vista disso, percebe-se a importância da reposição de vitamina D na população, dado que esse hormônio se relaciona com doenças de grande prevalência na população mundial (GORHAM ED, et al., 2012).

No momento presente, no Brasil, o tratamento da deficiência de vitamina D preconizado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) é de 50.000 UI de colecalciferol por semana, durante oito semanas, seguido de 1.000 a 2.000 UI por dia como dose de manutenção. Outra estratégia adotada em alguns estudos é a suplementação com dose de 100.000 UI de colecalciferol a cada 3 meses, mostrando-se também efetiva para a manutenção dos níveis de 25-OH-Vitamina D em pacientes cujos níveis no soro são menores à 30ng/mL (BOUILLON R, 2001; TANGPRICHA V, et al., 2003; HEANEY RP, et al., 2003; HOLICK MF, 2006; MAEDA SS, et al., 2014).

Zittermann A, et al. (2012); fizeram uma análise de 11 estudos observacionais, com 60.000 pessoas, e encontraram uma redução no risco de morte em cerca de 10 anos que foi proporcional ao aumento dos níveis de 25(OH)D. Comparando níveis de consumo, ao suplementar a dieta com vitamina D, a redução do risco foi de 14% para um aumento de 5ng/mL, de 23%; para aumento de 10ng/mL, e 39% para um aumento de 20ng/mL nos níveis plasmáticos de 25(OH)D, a partir de uma média inicial de 11ng/mL. Os pacientes que começaram com os menores níveis de 25-OH-Vitamina D receberam os maiores benefícios. Aqueles que começaram com os níveis mais altos de vitamina D (20ng/mL), mais perto do ideal (30-40ng/mL), receberam menos benefícios adicionais. O efeito do nível sérico de 25(OH)D sobre a taxa de mortalidade é maior do que as estimativas esperadas.

Nesse estudo, os pacientes com hipovitaminose D que receberam 50.000UI/semana, durante cinco semanas obtiveram um nível sérico considerado normal após o período de suplementação. Assim, observa-se que a mesma dose, porém, com três semanas a menos do que o recomendado pela SBEM, foi suficiente para a reposição da vitamina. No outro grupo de pacientes, cuja suplementação foi realizada com doses semanais de 30.000UI – aquém da recomendada – por cinco semanas também foi efetiva em atingir os níveis séricos normais da vitamina. Dessa maneira, em ambos os grupos, em 100% dos indivíduos, os níveis de 25-hidroxivitamina D após cinco semanas atingiram valores maiores que 30ng/mL no sangue.

A relação de menor aumento do nível sérico de 25-hidroxivitamina D em pacientes com valores já maiores no soro também foi observada neste estudo. Não obstante, todos os pacientes atingiram o nível adequado de vitamina D após o tratamento, ainda que esses valores não sigam uma linha de tendência linear, ou seja, os menores valores iniciais não são os menores finais.

Em vista disso, verifica-se que, apesar de utilizar menores doses de colecalciferol para a reposição da hipovitaminose D nos pacientes do município, foi possível alcançar níveis séricos superiores à 30ng/mL em todos os pacientes, o que é fundamental para garantir os benefícios desse hormônio e evitar as comorbidades relacionadas com a sua deficiência, até mesmo nos grupos de risco. Com isso, observa-se que o tratamento foi eficaz para todos os pacientes e obteve ainda um menor custo no tratamento, visto que menos frascos foram utilizados para a reposição, tornando-se benéfico para o sistema de saúde do município. Ademais, destacamos como vantagem deste estudo menor risco de intoxicação pela suplementação de vitamina D – ainda que esse fenômeno seja pouco comum. Outra vantagem foi o menor tempo terapêutico, dado que tanto o tratamento de ataque quanto a terapia de manutenção tiveram duração menor do que o recomendado pela SBEM, favorecendo maior adesão ao tratamento pelos pacientes e menor custo farmacêutico (REMONDI FA, et al., 2014; TAVARES NUL, et al., 2016).

É importante salientar que a baixa adesão ao tratamento medicamentoso em portadores de doenças crônicas decorre de diversas variáveis, dentre elas o longo tempo de tratamento, a disponibilidade da medicação na farmácia do município e/ou custo financeiro do medicamento quando o paciente opta por comprá-lo, além da concomitância da hipovitaminose D a outras comorbidades que exigem tratamento por longo prazo, como hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2 – doenças estas muito prevalentes na população idosa, assim como a deficiência de vitamina B, trazendo a dificuldade do manejo da polimedicação na adesão ao tratamento farmacológico para todas as condições e necessidades do paciente (REMONDI FA, et al., 2014; TAVARES NUL, et al., 2016).

Segundo Remondi FA, et al. (2014), a partir de um estudo de base populacional realizado no Paraná (Brasil), concluiu-se que também faz parte da adesão à terapia simplificar um regime terapêutico, diminuindo o número de fármacos e suas doses diárias.

Para Tavares NUL, et al. (2016), a quantidade de medicamentos prescritos, o esquema terapêutico e os efeitos adversos são associados à não adesão ao tratamento. Assim, a complexidade da terapêutica, que tem no número de medicamentos prescritos o seu componente mais relevante, demonstra contribuir significativamente na adesão à tomada dos medicamentos.

Diante do exposto, o uso racional de medicamentos aliado ao princípio da não-maleficência e prevenção quaternária – “*Primum non nocere*” de Hipócrates – são fundamentais para evitar-se uma terapêutica iatrogênica, como ocorre na polifarmácia, que potencialmente traz riscos à saúde do indivíduo. Dado que todo tratamento possui riscos, terapias menos invasivas e mais econômicas devem ter preferência e, portanto, com esta pesquisa buscamos mostrar que é possível obter níveis séricos adequados de vitamina D com um regime terapêutico mais simples. Entretanto, novos estudos ainda são necessários, com amostra populacional maior, para que esse esquema terapêutico possa ser extrapolado para todos os tipos de indivíduos com hipovitaminose D.

CONCLUSÃO

A suplementação de colecalciferol em adultos e idosos não-obesos com deficiência de vitamina D na dosagem de 30.000 UI e 50.000 UI por semana, durante cinco semanas – posologia diferente da preconizada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (50.000 UI/semana, por oito semanas), neste estudo, foi eficaz para atingir a dosagem sérica de 30ng/mL de vitamina D. Diante disso, os autores propõem a possibilidade de novo esquema terapêutico na prática clínica atual no país para esta condição, a partir da continuidade dos estudos e novas pesquisas, visando reduzir os custos e manter a eficácia e os benefícios da reposição de vitamina D nos grupos estudados.

REFERÊNCIAS

1. BOUILLON R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 1009-1028p.
2. CANNELL JJ. Autism and vitamin D. *Medical Hypotheses*, 2007;70(4): 750-759p.
3. CANNELL JJ, et al. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2008; 9(1): 107-118p.
4. CAPIATI D, et al. 1,25(OH)-vitamin D₃ induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells. *J Cell Biochem*, 2002; 86(1): 128-135p.
5. CASTRO LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2011; 55(8): 566-575p.
6. GORHAM ED, et al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study. *Diabetologia*, 2012; 55(12): 3224-3227p.
7. GUERRA V, et al. Hipercalcemia e prejuízo de função renal associados à intoxicação por vitamina D: relato de caso. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, 2016; 38(4): 466-469p.
8. HEANEY RP, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77(1): 204-210p.
9. HOLICK MF; et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(7): 1911-1930p.
10. HOLICK MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo ClinProc*, 2006; 81(3): 353-373p.
11. HOLICK MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007; 357(3): 266-281p.
12. MAEDA SS, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2014; 58(5): 411-433p.
13. MARINS TA, et al. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. *Einstein (São Paulo)*, 2014; 12(2): 242-244p.
14. PREMAOR MO, FURLANETTO TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2006; 50(1): 25-37p.
15. REMONDI FA, et al. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. *Cadernos de Saúde Pública*, 2014; 30(1): 126-136p.
16. SARAIVA GL, et al. Prevalência da deficiência, incidência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Endocrinologia e Metabologia*, 2007; 51(3): 437-442p.
17. TANGPRICHA V, et al. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77(6): 1478-1483p.
18. TAVARES NUL, et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 2016; 50, supl.2: S10.
19. YANOFF LB, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *National Institutes of Health: Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006; 64(5): 523-529p.
20. ZITTMANN A, et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*, 2012; 95(1): 91-100p.