

# NORMA

NÚMERO: 004/2019

DATA: 14/08/2019

---

ASSUNTO: Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D, prevenção, raquitismo, deficiência de Vitamina D, tratamento da deficiência de vitamina D

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.min-saude.pt](mailto:dqs@dgs.min-saude.pt))

---

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde, da Ordem dos Médicos, a Direção Geral da Saúde, emite a seguinte:

## NORMA<sup>a</sup>

1. A determinação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) não deve ser efetuada como rastreio oportunístico (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>1,2</sup>.
2. Deve ser efetuada educação para a saúde dirigida à pessoa em idade pediátrica, adultos e idosos e/ou representante legal e/ou cuidador, para prevenir a deficiência e insuficiência de Vitamina D com enfoque em medidas não farmacológicas (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>2,3-5</sup>, nomeadamente:
  - a) Ingestão de ovos e peixes gordos (ex.: sardinha e salmão)<sup>6-9</sup>;
  - b) Exposição solar moderada, tendo em consideração as medidas de prevenção das neoplasias da pele (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>2,4-7,10-12</sup>.
3. Deve ser considerada no adulto, a determinação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) devidamente fundamentada, nas seguintes situações:

---

<sup>a</sup> A tabela de evidência e graus de recomendação utilizada é a da Sociedade Europeia de Cardiologia.

- a) Pessoas com idade superior a 65 anos a viver em unidades de internamento de cuidados continuados de longa duração e manutenção (superior a 90 dias), com exposição solar limitada (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa)<sup>13</sup>;
  - b) Pessoas com fatores de risco documentados para deficiência e insuficiência de vitamina D (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>4,10,14</sup>:
    - i. Exposição solar muito limitada <sup>8,10,15</sup>;
    - ii. Síndromas de má absorção intestinal<sup>16</sup>;
    - iii. Pessoas com insuficiência renal crónica<sup>16</sup>.
  - c) Pessoas com história conhecida de alterações metabólicas congénitas ou adquiridas do metabolismo do cálcio e vitamina D (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>5,10,14</sup>;
  - d) Pessoas com história prévia, conhecida, de deficiência de vitamina D (Nível de Evidência A Grau de Recomendação I)<sup>4,10,14</sup>;
  - e) Pessoas com condições de saúde ou exames sugestivos de deficiência de Vitamina D (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>4,10,14</sup>:
    - i. Baixa excreção urinária de cálcio em urina 24h;
    - ii. Níveis elevados de PTH ou fosfatase alcalina óssea;
    - iii. Hipocalcemia e/ou hipofosfatemia;
    - iv. Osteoporose <sup>16,17</sup>;
    - v. Fraturas não traumáticas<sup>16,17</sup>.
4. A insuficiência de vitamina D deve ser definida como uma concentração plasmática de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D):
- a) Com os valores entre 30-50 nmol/L ou 12-20 ng/mL em idade pediátrica (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>2,10</sup>;
  - b) Com os valores entre 50-75 nmol/L ou 20-30 ng/mL no adulto (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>1,10,16,18,19</sup>.

5. A deficiência de vitamina D deve ser definida como uma concentração plasmática de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D):
- Inferior a 30 nmol/L ou inferior a 12 ng/ml em idade pediátrica (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)<sup>2,10</sup>;
  - Inferior a 50 nmol/L ou inferior a 20 ng/ml no adulto (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)<sup>1,10,16,18,19</sup>.
6. Na criança entre os 0-10 anos, o diagnóstico de raquitismo deve ser efetuado com base na história clínica, exame físico, testes bioquímicos e confirmado por estudo radiológico (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>1,2</sup>.
7. A suplementação vitamínica D só deve ser prescrita de acordo com:
- Em idade pediátrica:
    - Nas crianças saudáveis até aos 12 meses de vida, independentemente do seu tipo de alimentação, um suplemento de vitamina D, na dose de 400 UI (10 µg)/ dia<sup>b</sup>, via oral (consultar Norma da Direção-Geral da Saúde) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>2</sup>;
    - Na terapêutica do raquitismo infantil de causa nutricional, na criança com idade igual ou superior a 12 meses e inferior a 10 anos, um suplemento de vitamina D, na dose de 2000 UI (50 µg), por via oral durante pelo menos 3 meses (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)<sup>2</sup>.
  - Na criança com idade superior a 10 anos e no adulto, nas situações descritas no ponto 3 da presente Norma e após confirmação laboratorial e/ou clínica de deficiência de vitamina D:

---

<sup>b</sup> Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0102013-de-31052013.aspx>

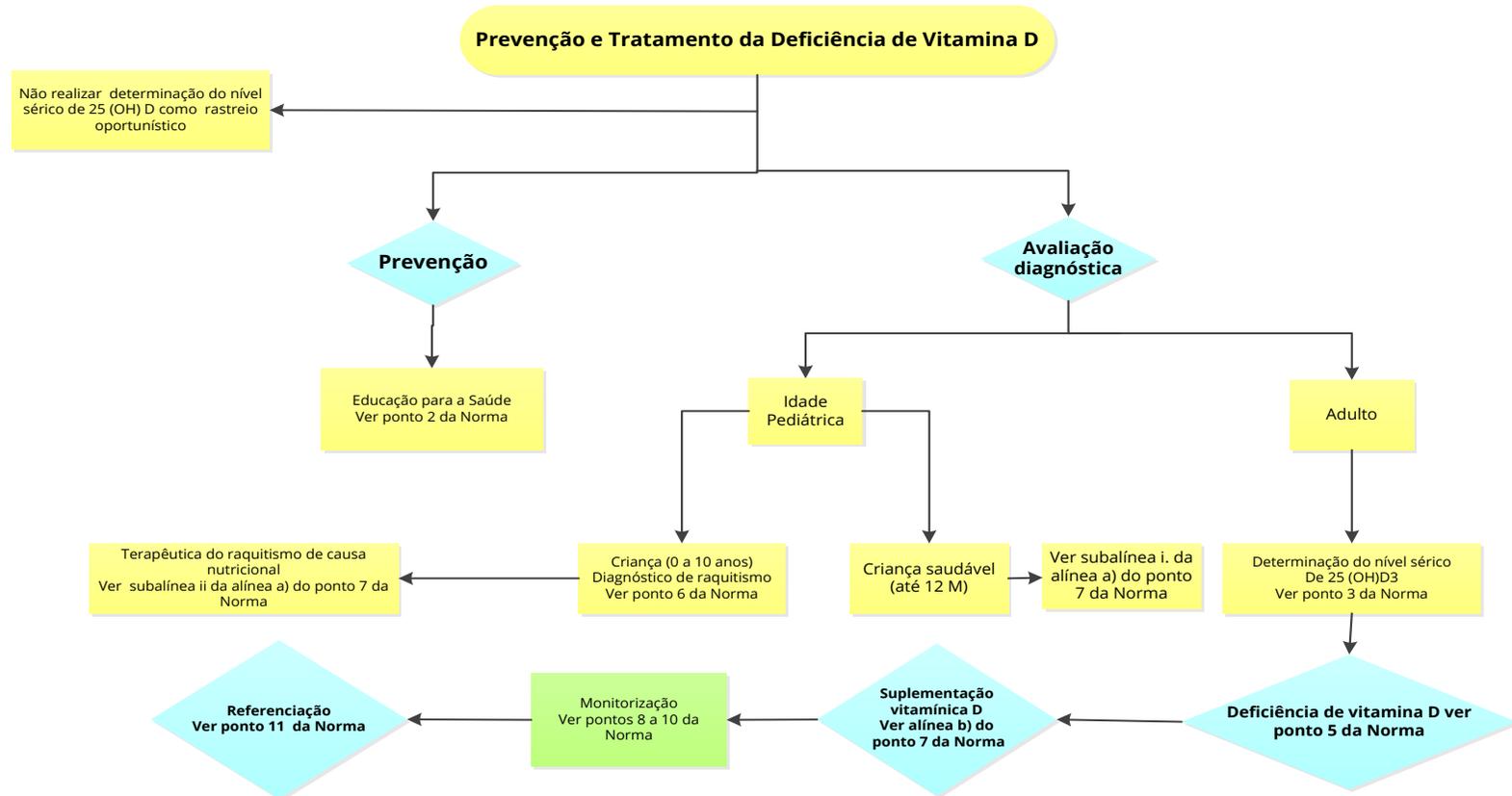
- i. Suplementação de vitamina D nas situações clínicas definidas no ponto 3 da presente Norma e após assegurar as necessidades diárias de cálcio (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>1,7,14,18-22</sup>;
  - ii. Deve ser prescrita suplementação de vitamina D e cálcio a adultos apenas após a confirmação de que a pessoa não toma outros suplementos com esses compostos (por redução marcada no aporte alimentar e/ou com suplementos de vitamina D inferiores a 400 UI/dia) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>17,18-22</sup>;
  - iii. Deve ser prescrita suplementação com Vitamina D em adultos com deficiência documentada de vitamina D, num aporte dietético de vitamina D de 600 UI por dia para adultos e idosos até aos 70 anos e de 800 UI por dia para os idosos com 70 ou mais anos (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>1,4,10,19-23</sup>.
  - iv. Em situação de maior gravidade clínica (ex. fratura, osteoporose):
    - (i) Pode ser considerada a prescrição de doses de 1000 – 2 000 UI por dia de Vitamina D (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>1,4,10,17,18,21-23</sup>;
    - (ii) Altas doses de vitamina D por dia e por períodos prolongados devem ser evitadas, uma vez que não há qualquer evidência do seu interesse terapêutico<sup>24,25</sup>;
    - (iii) Todavia, excepcionalmente e apenas por razões de adesão à terapêutica farmacológica, podem ser prescritas doses de 50 000 UI de vitamina D, semanalmente, durante 8 semanas, seguida de 50 000 UI de vitamina D a cada 2 semanas, via oral, durante um período de 6 anos para prevenir a recorrência (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>26</sup>;
    - (iv) A dose máxima diária de vitamina D deve ser 4 000 UI por dia, devido ao risco de efeitos secundários (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>27-30</sup>.
8. Devem ser vigiados, durante a suplementação com Vitamina D (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>2</sup>:
- a) Efeitos adversos gastrintestinais;
  - b) Hipercalcemia e efeitos adversos renais (litíase renal e insuficiência renal).

9. Devem ser monitorizados os níveis séricos de vitamina D, quatro meses após o início da terapêutica (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>28,29</sup>, nas pessoas:
- a) Em tratamento com fármacos que interferem com a absorção ou o metabolismo da vitamina D e cálcio, como a colestiramina e outras resinas troca-iónicas ou indutores do citocromo P450, como a fenitoína e o fenobarbital;
  - b) Com síndromas de má absorção intestinal.
10. Não devem ser monitorizados os níveis séricos de vitamina D quando a dose de suplementação vitamínica D efetuada está de acordo com a presente Norma (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>28,29</sup>.
11. Devem ser referenciadas a consulta de especialidade hospitalar, a efetivar no prazo máximo de 60 dias, as pessoas com:
- a) Fatores de risco documentados para deficiência e insuficiência de vitamina D em particular:
    - i. Síndromas de má absorção intestinal<sup>31,32</sup>;
    - ii. Pessoas com insuficiência renal crónica estágio 5 (débito filtrado glomerular inferior a 15 ml/min)<sup>33,34</sup>.
  - b) História conhecida de alterações metabólicas congénitas ou adquiridas do metabolismo do cálcio e vitamina D (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>5,10,14</sup>.
12. Qualquer exceção à presente Norma, deve ser fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.
13. O conteúdo da presente Norma será atualizado sempre que a evidência científica assim o determine.
14. A presente Norma revoga a Circular Informativa nº 13/DSCS/DPCD/DSQC de 01/04/2008 "Orientação técnica sobre suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas".

Pela Diretora-Geral da Saúde



Diogo Cruz  
Subdiretor-Geral da Saúde



## INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

### Conceptual

- A. Há duas formas de Vitamina D: A vitamina D3 (colecalciferol) é sintetizada na pele durante a exposição solar ou existe em alguns alimentos, como ovos e peixes gordos. A vitamina D2 (ergocalciferol) é produzida por irradiação ultravioleta de leveduras e cogumelos expostos ao sol, podendo depois ser ingerida em suplementos dietéticos ou administrada intencionalmente como medicamento. Inicialmente metabolizada no fígado, a vitamina D transforma-se em 25-hidroxivitamina D - 25(OH)D – e, depois, a nível renal, na forma biologicamente ativa 1,25-dihidroxivitamina D (1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D ou calcitriol). A produção renal de calcitriol é regulada pelos níveis séricos de hormona paratiroideia, cálcio e fósforo<sup>1,5-7,10-12,32-34</sup>.
- B. O raquitismo e a osteomalácea, como doenças nutricionais, resultam de uma alteração na diferenciação e mineralização osteoide e no crescimento ósseo das crianças e adolescentes, sendo consensual serem causadas por deficiência de vitamina D e/ou baixa ingestão/absorção do cálcio nas crianças (Nível de evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>2,35</sup>.

### Organizacional

A pessoa e/ou o seu representante legal devem ser informados e esclarecidos sobre a situação clínica medidas não farmacológicas e, ainda, sobre os eventuais processos de suplementação e/ou tratamento com vitamina D e efeitos adversos.

### Clínica

- A. A homeostasia da vitamina D e os níveis séricos do cálcio são fundamentais para a saúde do osso, tendo a vitamina D um papel bem definido na prevenção e no tratamento de doenças ósseas (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>1</sup>.
- B. A definição da insuficiência ou deficiência da Vitamina D tem sido determinada pelo doseamento sérico de 25(OH)D, considerada como o indicador funcional do estado da Vitamina D<sup>10</sup>:

- 1) Todavia, não existem métodos laboratoriais padronizados, fidedignos e reprodutíveis para o doseamento dos níveis séricos de vitamina D, sendo enormes as variações de resultados das

- diferentes técnicas (entre 10-20%). Não pode, por isso e para já, definir-se qual o método a preferir para determinação do valor sérico da vitamina D<sup>14</sup>;
- 2) Deste modo, deverá ser registada a informação relativa ao tipo de técnica de análise laboratorial realizada, quer no âmbito da prática clínica, quer no contexto de investigação científica (Nível de Evidência C)<sup>14</sup>;
  - 3) Os métodos atualmente utilizados, na rotina clínico-laboratorial para doseamento da vitamina D sérica (imunoensaios quimioluminescentes) não permitem determinar separadamente a vitamina D3 e a vitamina D2. Apenas é possível a determinação em conjunto da 25 HD VIT D TOTAL;
  - 4) Apenas os métodos *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)* e a Espectrometria de Massa (LC-MS/MS) (método de referência) permitem diferenciar a vitamina D3 da vitamina D2. Contudo estes métodos de doseamento não são executados na rotina clínico-laboratorial, sendo maioritariamente utilizados em investigação. Na rotina clínico-laboratorial apenas é realizado o doseamento da 25 OH VIT D Total que compreende a vitamina D3 e a vitamina D2.
- C. Em situações de demência poderá ser considerada no adulto, a determinação do nível sérico de 25 (OH) D devidamente fundamentada (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I) e em caso de deficiência de vitamina D deverá ser efetuada suplementação vitamínica D, nos termos da alínea b) do ponto normativo 7 da presente Norma <sup>4-7,10,11,36-40</sup>.
- D. A suplementação com vitamina D nos termos da presente Norma está indicada na deficiência documentada de vitamina D<sup>14</sup>. Os produtos multivitamínicos existentes no mercado permitem um aporte de cerca de 400 UI por dia. Assim sendo, uma dose superior a esta pressupõe uma medicação suplementar intencionalmente prescrita, sendo admissíveis dosagens de 1000 UI (25 µg) por dia e até 4 000 UI (100 µg) por dia (evidentemente quando consideradas necessárias). Doses diárias superiores e por períodos prolongados correm o risco de efeitos secundários<sup>27-29</sup>.

- E. Apenas por razões de adesão à terapêutica, há autores que, em vez de doses diárias, propõem um esquema de 50 000 UI de vitamina D administrada semanalmente, durante 8 semanas, como uma estratégia eficaz para tratar a deficiência de Vitamina D<sup>3,26</sup>. Para prevenir a recorrência, propõem então a administração a cada duas semanas de 50 000 UI (1,25 mg) de vitamina D, como eficaz e segura para um tratamento de pelo menos 6 anos<sup>26</sup>, tendo sido esta estratégia definida na presente Norma. Os suplementos de vitamina D existem na forma de vitamina D3 e vitamina D2, sendo ambos igualmente eficazes na correção da deficiência de vitamina D. Há, todavia, um perfil farmacocinético diferente, tendo a vitamina D2 uma semivida menor do que a da vitamina D3, por maior concentração plasmática na forma livre e conseqüente mais rápida eliminação<sup>27-29,41,42</sup>.
- 1) A maioria dos denominados “polivitamínicos” existentes no mercado contém doses por vezes elevadas (até cerca de 400 UI por dia) de vitamina D;
  - 2) Em pessoas com obesidade (IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>) e pessoas com síndromas de má absorção poderão ser consideradas doses duas a três vezes maiores de suplementação do que as atrás recomendadas (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)<sup>43-45</sup>.
- F. Para assegurar a maior adesão terapêutica possível, deverá ser esclarecida com a pessoa a forma preferencial de administração e o esquema terapêutico, uma vez que esquemas diários ou semanais são igualmente eficazes e seguros.
- G. Nas pessoas com idade superior a 65 anos a viver em estruturas residenciais para idosos com exposição solar limitada num período superior a 90 dias, poderá ser considerada a determinação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D), desde que devidamente fundamentada, tal como está definido no ponto 3 da presente Norma, e para efeitos da eventual aplicação das subalíneas ii. e iii. da alínea b) do ponto 7 da presente Norma<sup>43-44</sup>.
- H. A suplementação vitamínica D não tem indicação;

- 1) Como terapêutica adjuvante da asma na criança com idade superior a 12 meses e inferior a 10 anos, ou na prevenção de doenças infecciosas na criança com menos de 5 anos (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) <sup>3,45</sup>;
  - 2) No adulto, como forma de prevenção de doenças crónicas ou para redução da mortalidade global porque não há evidência sólida de benefício (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) <sup>1,10,17,18,21,22,46,47</sup>.
- I. Existem outras situações que podem desenvolver insuficiência e deficiência de vitamina D;
- 1) As mulheres grávidas têm um risco acrescido de desenvolver deficiência de vitamina D e valores deficientes de 25-OH-vitamina D na gravidez foram já associados a um risco aumentado de pré-eclampsia, e de doenças asmatiformes e cáries dentárias nos seus filhos <sup>7,16,48,49</sup>;
  - 2) Todavia, a utilização de suplementação vitamínica D pela grávida ou pela lactante só terá justificação para as suas próprias necessidades (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I) e a situação clínica avaliada com base nas situações descritas no ponto normativo 4 da presente Norma e fundamentada a determinação do nível sérico de 25 (OH) D3. A ser considerada a prescrição de vitamina D isolada na grávida e na lactante, em caso de deficiência, a dose de vitamina D deverá ser de 600 – 800 UI/dia, 1 x d, via oral (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)<sup>2</sup>;
  - 3) Em idade pediátrica e com história familiar de esclerose múltipla (EM) e no adulto com esclerose múltipla (EM) poderá ser considerada a determinação do nível sérico de 25 (OH)D no âmbito do rastreio oportunístico (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb)<sup>50,51</sup>. De acordo com o potencial papel da vitamina D como modificador da doença e diminuição do risco de comorbilidades poderá ser considerada a suplementação no caso de deficiência (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb)<sup>50,51</sup>.
  - 4) Os suplementos moderados de Vitamina D em pessoas com EM permitem, para além de corrigir os défices de vitamina D, potencialmente diminuir o risco de algumas comorbilidades (ex.: osteoporose, nevrite ótica) e potencialmente diminuir o componente inflamatório da doença<sup>50-53</sup>.

## FUNDAMENTAÇÃO

### I – Razão de Ser

- A. Na última década, tem-se estimado que exista uma enorme prevalência de níveis séricos sub ótimos ou deficientes de vitamina D na população geral<sup>1</sup>. As principais causas atribuídas a esse déficit de vitamina D incluem exposição solar insuficiente (tipo de vida mais sedentária e menos ao ar livre, campanhas sobre a exposição e o risco de cancro da pele, regimes alimentares com menor aporte de vitamina D, pele hiperpigmentada, obesidade progressivamente em aumento e logo desde a infância, as idades mais avançadas na população geral<sup>1,10,18,54</sup>.
- B. A deficiência de Vitamina D tem prevalência global em adultos jovens e em idosos, estimada em 30 e 50%, respetivamente<sup>35</sup>, sendo também muito frequente nas crianças em todo o mundo<sup>11,12</sup>. Nestas, os fatores que mais contribuirão para esta prevalência incluirão a redução do consumo de leite, o aumento das preocupações com a exposição solar e sua evicção e o aumento da incidência de obesidade<sup>5,6</sup>. Mas a principal causa de deficiência e insuficiência de vitamina D é a falta de exposição solar: Quer a ausência de vida ao ar livre, quer o uso de protetores solares (o uso de um protetor de grau 30 absorve cerca de 97,5% da radiação ultravioleta, diminuindo, por isso, cerca de 97,5% de produção e vitamina D)<sup>12,13</sup>. Entre os erros alimentares, estará a mudança de hábitos alimentares das atuais gerações, já que nas “refeições modernas” faltam quase sempre os alimentos com maiores quantidades de vitamina D, tais como peixes gordos como o salmão, cogumelos expostos ao sol e óleo de fígado de bacalhau, mas também nas carnes vermelhas como a vaca e o porco<sup>6,10,11</sup>.
- C. Não existe evidência científica de algum benefício no doseamento sérico da 25(OH) D no rastreio e prevenção primária da deficiência da vitamina D. O doseamento sérico de 25(OH)D3 deve ser analisado com reservas, uma vez que não só se verifica a variabilidade grande entre as metodologias existentes (10%-20%) e os próprios laboratórios, como não há uniformidade nos valores padrão (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)<sup>1</sup>.
- D. A homeostasia da vitamina D e os níveis séricos de cálcio são fundamentais para a saúde do osso, tendo a vitamina D um papel bem definido na prevenção e no tratamento de doenças ósseas, nomeadamente no raquitismo e na osteomalacia (Nível de Evidência A)<sup>1,10,18</sup>. Por isso, estão bem

definidas as atitudes preventivas e/ou de tratamento daquelas situações na população pediátrica ou durante a gravidez.

E. A deficiência em vitamina D em adultos precipita ou agrava a osteopenia e osteoporose, induz osteomalacia, aumenta o risco de quedas e fraturas. Depois, múltiplos estudos observacionais recentes têm sugerido que um défice de vitamina D se associa a aumento do risco de desenvolvimento de doença oncológica, cardiovascular, autoimune e infecciosa, perturbações mentais de diversos tipos<sup>1,10,21,46,47,49</sup>. Inclusivamente, o défice de vitamina D surge ainda associado a pré-eclampsia, caries dentárias na infância, periodontite, diabetes mellitus tipo 2 e doenças neurológicas<sup>10</sup>. Em consequência, por um lado, iniciaram-se comportamentos díspares sobre a prevenção e tratamento dessas situações, muitas vezes infundados ou até abusivos. Por outro lado, aquelas hipóteses ou trabalhos observacionais publicados, despertaram o interesse da comunidade científica na investigação do papel da suplementação com Vitamina D na prática clínica, levando a uma proliferação de estudos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre este tema, por vezes contraditórios, mais vezes inconclusivos<sup>1,10,18,55</sup>.

## II - Suficiência – insuficiência – deficiência em Vitamina D

F. Não têm sido consensuais nem a metodologia existente – e os valores do doseamento sérico de vitamina D (representando a concentração de ambas, a 25 (OH) D3 + 25 (OH)D2, devem ser analisados com reserva, uma vez que se verifica uma variabilidade grande entre as metodologias existentes (10-20%) e os próprios laboratórios (segundo Vaz Carneiro<sup>14</sup>, como a própria definição de défice de Vitamina D não tem sido unânime e, embora atualmente haja consensos publicados, continua a levantar controvérsia<sup>1,10,18</sup>:

- 1) Assim, até 1998<sup>10</sup>, falava-se em “deficiência” com valores inferiores a 10 ng/mL (25 nmol/L), correlacionando esses valores com um aumento dos níveis circulantes de hormona paratiroideia, que então se aproximavam dos 30 ng/mL. Mas, nesse mesmo ano, Malabanan et

- al, 1998<sup>56</sup>, redefiniam a “deficiência” de Vitamina D para valores de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/L);
- 2) Em 2011, o “*Institute of Medicine IOM – USA*”<sup>10,16,19</sup>, para uma população adulta, fala em “deficiência” de vitamina D para valores de 25(OH)D: < 20 ng/mL (50 nmol/L), dizendo que com valores de > 30ng/mL (75nmol/L) não há nenhuma evidência de doença óssea. Ainda nesse ano, a “*Endocrine Society*” publica as suas *Guidelines* falando em:
- a) “Suficiência”, pelo menos 30 ng/mL (75 nmol/L);
  - b) “Insuficiência”, entre 21-29 ng/mL (>50 <75 nmol/L);
  - c) “Deficiência”, < 20 ng/mL (< 50 nmol/L).
- 3) Estes valores, embora não totalmente consensuais, foram reconhecidos por diversas outras Sociedades americanas, pelo que hoje se pode considerar que níveis séricos de 25 (OH) D > 30 ng/mL (75 nmol/L) são suficientes para manter a homeostasia óssea adequada, havendo mesmo evidência de que a maioria das pessoas consegue manter essa homeostasia com valores entre 21-29 ng/mL (<50<75 nmol/L) e só com valores inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/L) a saúde do osso pode estar comprometida;
- 4) Dentro desta dificuldade de consensos, será de notar que, em 2016, e para a população infantil, um painel de 33 investigadores de 19 países propôs (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) que o estado de classificação da vitamina D, baseado nos níveis séricos de 25 (OH)D, fosse calculado ainda com valores mais baixos: “suficiência”, valores superiores a 20 ng/mL (50 nmol/L; “insuficiência”, valores entre 12 e 20 ng/mL (30-50 nmol/L); “deficiência”, valores inferiores a 12 ng/mL (30 nmol/L).
- G. Apesar deste relativo consenso, num editorial de Manson e col (2016), citado por Vaz Carneiro (2017)<sup>14</sup>, “a ideia que a totalidade da população deverá idealmente ter valores superiores a 20 ng/mL para conseguir uma boa saúde óssea ignora que mais de 98% da população precisa de menos, devido à variação individual de necessidades”. Todavia, e a propósito, Gorris e col, 2016<sup>57</sup>, citando Romagnoli e col., 2013, diz que, só nos EUA, o consumo de suplementos de Vitamina D aumentou de 40 milhões de dólares em 2001 para 600 milhões de dólares em 2011.

### III - Rastreio da “insuficiência” ou “deficiência” de Vitamina D:

- H. Não existem estudos de custo-eficácia referentes ao rastreio de massas populacionais com a deficiência de vitamina D<sup>5</sup>. No entanto, num estudo levado a cabo em Alberta, no Canadá, em três zonas diferentes, e visando sobretudo a educação da população médica sobre vida saudável, diagnóstico das situações clínicas, etc., verificou-se que o número de exames analíticos se reduziu ao fim de 12 meses em cerca de 91,4%, calculando-se uma economia de mais de um milhão de dólares por ano<sup>58</sup>.
- I. Por sua vez, não existe evidência científica de algum benefício neste rastreio e prevenção primária da deficiência de Vitamina D<sup>10,18</sup>. Por um lado, não existem métodos laboratoriais standardizados, fidedignos e reprodutíveis, sendo as variações de resultados das diferentes técnicas enorme (entre 10-20%, segundo Vaz Carneiro (2017)<sup>14</sup>; por outro lado, mesmo após a confirmação de níveis baixos de 25(OH)D, não há evidência suficiente que suporte a suplementação de todas as pessoas com deficiência ou insuficiência de Vitamina D<sup>19</sup>. Postula-se, antes, que será mais eficaz fomentar uma escolha de alimentação com maior conteúdo de vitamina<sup>10</sup>, uma vez que daí não resultará qualquer toxicidade documentada, e promover a exposição solar ponderada como proposto por um documento recentemente publicado pela Organização Mundial de Saúde<sup>59</sup>.
- J. Mas devem ser rastreados e monitorizados os níveis séricos de 25(OH)D em todas as pessoas com síndromas de má absorção, os que foram submetidas a cirurgia de *bypass* gástrico, ou com fatores de risco documentados para deficiência de vitamina D (tais como a obesidade mórbida e a doença metabólica), assim como todos os pessoas com alterações metabólicas congénitas do metabolismo do cálcio e vitamina D<sup>10</sup>.

### IV - Suplementação com Vitamina D

- K. É conhecido e indiscutível o papel da Vitamina D na regulação do metabolismo ósseo e no desenvolvimento muscular. Dela depende um efeito positivo sobre a qualidade e densidade óssea e

está cientificamente comprovado através de muitos estudos devidamente controlados, e com Nível de Evidência A, que no idoso preserva ou até aumenta a densidade óssea e a força muscular, prevenindo as quedas e as fraturas ósseas<sup>10,60</sup>. Já em relação quer à massa óssea quer à força muscular, os autores não são tão consensuais, havendo quem a afirme e quem não a considere com suficiente evidência:

1) Em relação a outras situações crónicas e estados de saúde onde tem sido aventada a hipótese da eficácia da Vitamina D – doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, obesidade, cancro, mortalidade global – e, portanto, situações onde inclusivamente tem havido maior abuso no uso de Vitamina D como suplemento ou mesmo como terapêutica, nem sempre os autores têm uniformidade de opinião. Podendo servir-nos de múltiplos estudos publicados, recorreremos aqui apenas a dois:

a) O de Haimi e Kremer<sup>60</sup>, que, aceitando uma forte e clara evidência para os efeitos benéficos da vitamina D na saúde músculo-esquelética, documentada por estudos randomizados e controlados e muitos estudos epidemiológicos, bem assim como alguns efeitos benéficos por diminuição na mortalidade global, fundamentalmente nas pessoas institucionalizados (embora discuta depois a razão multifatorial que pode então observar-se), considera inconclusivos os estudos e as meta-análises referentes à utilidade da utilização da vitamina D nas doenças cardiovasculares, nas doenças autoimunes, no cancro, na obesidade e distribuição da gordura (embora aqui encontre insuficiência ou deficiência de vitamina D, que considera como consequência e não como causa);

b) O editorial recentemente publicado por Vaz Carneiro, 2017<sup>14</sup>, que referimos porque, embora como o autor afirma se trata apenas de um editorial e não de uma revisão sistemática ou meta-análise, na prática se trata da mais recente revisão sobre o assunto e de que se respigam alguns dados. Na pesquisa efetuada por aquele autor obtiveram-se 240 estudos, tendo ele selecionado apenas os trabalhos simultaneamente de maior qualidade e mais recentes, recolhendo os resultados provenientes de revisões sistemáticas com ou sem meta-análises. Utilizou depois, fundamentalmente, um dos estudos mais recentes e de melhor qualidade, por ser uma “revisão de revisões” de

trabalhos onde se procurava responder à questão do efeito de suplementação da dieta com Vitamina D em múltiplos resultados (*outcomes*) clínicos. Os resultados que resume são:

- i. Numa série de estudos, uma redução pouco significativa de doença cardiovascular e a mortalidade global que diminuiu muito discretamente com a vitamina D3, mas que aumentou ligeiramente com a vitamina D2;
- ii. Em relação à mortalidade global, numa revisão sistemática da Cochrane incluindo 56 ensaios clínicos com 95 286 pessoas saudáveis ou com doença crónica em fase estável, a vitamina D3 levou a uma diminuição da mortalidade muito modesta em idosos, mas as outras formas de vitamina D não tiveram qualquer impacto, enquanto aumentaram os riscos de hipercalcúria e nefrolitíase;
- iii. Numa outra revisão sistemática, de 73 estudos de coorte e 22 ensaios clínicos, a vitamina D3 pode reduzir modestamente a mortalidade, mas estatisticamente o benefício não difere do placebo;
- iv. Em relação à utilização suplementar de vitamina D no cancro, em primeiro lugar Vaz Carneiro, 2017<sup>14</sup> sublinha que todos os estudos são estudos observacionais e não propriamente ensaios clínicos (como é lógico), concluindo que todas as comparações feitas em 14 *outcomes* não mostram evidência científica de benefício;
- v. Em conclusão, Vaz Carneiro, 2017<sup>14</sup>, conclui que "embora estudos seccionados cruzados e de coorte associem níveis séricos de 25 (OH)D inferiores a 20 ng/mL a uma maior incidência de doenças crónicas (até com uma relação dose-resposta positiva), não se justificam quaisquer recomendações de administração de vitamina D, já que meta-análises de ensaios clínicos e ensaios individuais não confirmam estes achados, são de dimensões modestas, não estudam todos os indicadores relevantes e não reportam efeitos adversos", citando também nesta conclusão o trabalho de Cianferotti et al<sup>61,62</sup>.

- 2) Em conclusão: Apesar de existir alguma evidência de que baixas concentrações séricas de Vitamina D se podem relacionar com várias doenças, não existe ao momento atual evidência do efeito benéfico da sua correção sobre os diferentes *outcomes*, pelo que não se podem fazer recomendações gerais sobre a suplementação ou rastreio da deficiência de Vitamina D<sup>18</sup>. Nomeadamente, não existem ensaios clínicos randomizados controlados para avaliação dos *outcomes* relacionados com doenças autoimunes e oncológicas<sup>21</sup>. Isto é, ainda que exista alguma evidência sugerindo que a suplementação com vitamina D3 pode reduzir a mortalidade associada às doenças oncológicas, poupando 4 vidas para cada 1 000 pessoas tratadas durante um período de 5 a 7 anos, esta evidência é fraca, não permitindo fazer recomendações quanto à suplementação com vitamina D<sup>10,18</sup>. Mais, uma revisão sistemática recente, que incluiu 56 estudos, sugeriu que a vitamina D3 pode reduzir a mortalidade, sendo que 150 participantes precisam de ser tratados durante um período de 5 anos para salvar uma vida. Por outro lado, não se encontrou diferença estatisticamente significativa no efeito sobre a mortalidade nos grupos de pessoas a fazer suplementação diária com doses inferiores a 800 UI ou iguais ou superiores a 800 UI<sup>10</sup>.
- L. No que se refere a pessoas idosas, há estudos que apontam para alguma evidência, corroborando a hipótese de suplementação com vitamina D como estratégia para prevenção de quedas em subpopulações com alto risco. No entanto, este efeito benéfico não foi documentado para a suplementação isolada com vitamina D, existindo apenas evidência deste benefício para suplementação em associação com o cálcio<sup>21</sup>. Existe ainda alguma evidência de que a adequação dos níveis séricos de Vitamina D3 diminui a mortalidade nos idosos autónomos ou que residem em estruturas residenciais para idosos<sup>10,13,63</sup>. Todavia, e tal como atrás já se disse, poderá ter-se de invocar para aqui uma outra razão multifatorial como explicação. Isto é, não há nenhuma norma consensual sobre a utilização de suplementos de vitamina D, como também não existe acerca das respetivas dosagens.
- M. Os adultos com níveis deficitários de 25 (OH) D3 (<50 nmol/L) poderão apresentar maior risco de sintomatologia depressiva<sup>64,65</sup> (Nível de Evidência A), sendo esta associação independente da idade,

circunstâncias económicas e outras doenças, comportamentos de saúde, função física e cognitiva (Nível de Evidência B) <sup>20</sup>. A suplementação farmacológica de vitamina D ainda não é clara para o tratamento da depressão <sup>3,64-67</sup>, sendo necessários mais estudos na população adulta. Existe evidência de que a suplementação de vitamina D poderá trazer benefícios para o tratamento da depressão em adultos, em casos específicos: a) quando apresentam défice de 25 (OH) D3 no início do tratamento (<50nmol/L)<sup>1</sup>; b) em casos de depressão clinicamente significativa (Nível de Evidência B) <sup>66</sup>.

N. Baixos níveis de concentração de 25 (OH) D3 (< 25 nml/L) em adultos e idosos estão associados a pior desempenho em provas de avaliação cognitiva e a um maior risco de declínio cognitivo ou demência (Nível de Evidência A) <sup>18-20,39,40</sup>. A suplementação de vitamina D em adultos (idade ≥ 18 anos) não parece trazer benefícios significativos na melhoria do funcionamento cognitivo (Nível de Evidência B) <sup>18</sup>.

O. Não há evidência que a medicação suplementar com vitamina 25(OH)D durante a gravidez proteja ou melhore os padrões antropométricos da criança (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb). A utilização pela mãe que amamenta de suplementos de vitamina D com intenção de suplementar o leite não é relevante para a criança (Nível de Evidência C) <sup>68</sup>.

P. Tem também sido argumentado que a deficiência de vitamina D está associada a aumento do risco de desenvolvimento de Esclerose Múltipla (EM) e que o risco de desenvolver EM é menor nos indivíduos com níveis sanguíneos normais e/ou relativamente elevados de vitamina D <sup>50,51,69-74</sup>. Essa a razão por que tem sido considerada boa prática fazer terapêutica de suplementação, nomeadamente em doentes com EM ou em risco de EM, por exemplo com síndrome clínico isolado ou síndrome radiológico isolado <sup>48,49,69-74</sup>. Todavia, não existem estudos de revisão sistemática ou de meta-análise que suportem com robustez uma tal atitude.

## AVALIAÇÃO

A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditorias externas e internas.

## APOIO CIENTÍFICO

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade.
- B. O conteúdo da presente Norma foi sujeito a validação científica pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada pelo Despacho n.º 8468/2015, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 149, de 3 de agosto de 2015.
- C. Os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. *Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults*. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 1: CD007470.
2. Muns C F et al. *Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*. J Clin Endocrinol Metab, 2016.
3. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. *Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD008824.pub2.
4. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. *Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med. 2015; 162:109-22.
5. Wacker M, Holick MF. *Sunlight and vitamin D: a global perspective for health*. Dermato-Endocrinol. 2013;5(1):51- 108.
6. Heaney R, Armas LAG, French C. *All-sources: basal vitamin D inputs are greater than previously thought and cutaneous inputs are smaller*. J Nutr. 2013;143: 571-5.

7. Crowe FL, Steur M, Allen NE, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. *Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: results from the EPIC-Oxford study*. Public Health Nutr. 2011;14(2):340–6.
8. Jungert A, Spinneker A, Nagel A, Neuhäuser-Berthold M. *Dietary intake and main food sources of vitamin D as a function of age, sex, vitamin D status, body composition, and income in an elderly German cohort*. 10.3402/fnr.v58.23632. eCollection 2014.
9. Dunlop E et al. *Vitamin D<sub>3</sub> and 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> Content of Retail White Fish and Eggs in Australia*. Nutrients. 2017 Jun 22; 9(7). pii: E647. doi: 10.3390/nu9070647.
10. Holick MF. *The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention*, Rev Endocr Metab Disord (2017) 18:153–165; DOI 10.1007/s11154-017-9424-1.
11. Holick MF. *Biologic effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared, and vitamin D for health*. Anticancer. 2016;36: 1345– 56.
12. Felton SJ, Cooke MS, Kift R, et al. *Concurrent beneficial (vitamin D production) and hazardous (cutaneous DNA damage) impact of repeated low-level summer sunlight exposures*. Br J Dermatol. 2016; 175: 1320–8.
13. Cameron ID, Gillespie ID, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, et al. *Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals*. The Cochrane database of systematic reviews, 2012; 12 Cd005465.
14. Vaz-Carneiro, A. *A Vitamina D na Prevenção de Doenças Crónicas: Uma Análise baseada na Evidência Científica*, Acta Med. Port, 2017; 30(5):351-353.
15. National Institute for Health and Care Excellence. *Vitamin D: supplement use in specific population groups*. Public health guideline [PH56] Published date: November 2014 Last updated: August 2017
16. Holick MF et al. *Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print June 6, 2011 as doi:10.1210/jc.2011-0385.

17. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. *Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2018. DOI: 10.1016/S2213-8587 (18)30265-1.
18. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. *Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials*. BMJ. 2014;348:g2035.
19. IOM (Institute of Medicine). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington DC: The National Academies Press Institute of Medicine 2011.
20. Pludowski P, Holick MF, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A et al. *Vitamin D supplementation guidelines*. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2018, 175:125-135.
21. Gallagher JC. *Vitamin D and bone density, fractures, and falls: the end of the story?* The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2018. DOI:10.1016/S2213-8587 (18)30269-9.
22. Ross CR, Taylor CL, Yaktine AL, et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press; 2011
23. Perez-Lopez FR, Brincat M, Erel CT, Tremollieres F, Gambacciani M, Lambrinouadaki I, et al. *EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health*. Maturitas. 2012; 71(1):83-8.
24. Amrein K et al. *Effect of high-dose Vitamin D3 on Hospital length of stay in critically ill patients with Vitamin D deficiency*. The VITdAL-ICU Randomized Clinical Trial. JAMA, Oct 15, 312(15):1520-1530.
25. Khaw K-T et al. *Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and pos-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled VIDA trial*. www.the lancet.com/diabetes-endocrinology, April 28, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)
26. Demetriou ETW, Trivison TG, Holick MF. *Treatment with 50,000 IU vitamin D2 every other week and effect on Serum 25-hydroxyvitamin D2, 25-hydroxyvitamin D3 and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting*. Endocr Prac. 2012;18(3): 399– 402.

27. Alshahrani F, Aljohani N. *Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity*. *Nutrients* 2013; 5 (9), 3605-16.
28. Hathcock JN, Shao A, Vieth R et al. *Risk assessment for vitamin D*. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:6–18.
29. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatric Soc*. 2015; 63(11):2227-46.
30. Rooney MR, Harnack L, Michos ED, Ogilvie RP, Sempos RP, Lutsey PL. *Trends in use of high-dose vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily 1999-2014*. *JAMA* 2017 (317-23): 2448-2450.
31. Torella MC, Rausch A, Lasa J, Zubiaurre I. *Vitamin d deficiency among inflammatory bowel disease patients in argentina: a cross-sectional STUDY*. *Arq Gastroenterol*. 2018 Jul-Sep;55(3):216-220. Doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-57.
32. Leskovar D et al. *The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease - Assessing Therapeutic and Preventive Potential of Supplementation and Food Fortification*. *FTB. Food Technology & Biothecnology* ISSN 1330-9862 doi: 10.17113/ftb.56.04.18.5805.
33. Ureña-Torres PA et al. *Novel insights into parathyroid hormone: report of The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease*. *Clin Kidney J*. 2018 Jul 20;12(2):269-280. doi: 10.1093/ckj/sfy061. eCollection 2019 Apr.
34. Nitta K, Ogawa T, Hanafusa N, Tsuchiya K. *Recent Advances in the Management of Vascular Calcification in Patients with End-Stage Renal Disease*. *Contrib Nephrol*. 2019;198:62-72. doi: 10.1159/000496532. Epub 2019 Apr 16.
35. Uday S, Kongjonaj A, Aguiar M, Tulchinsky T, Hoegler W. *Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programs across Europe and factors influencing adherence*. *Endocr Connect*. 2017 Sep 18. pii: EC-17-0193. doi: 10.1530/EC-17-0193. [Epub ahead of print].
36. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, et al. *Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis*. *BMC geriatrics*. 2017;17(1):16.

37. Van der Schaft, J, Kock, HL, Dijkstra, E, Verhaar, HJJ, Van der Schouw, Yt, & Emmelot-Vonk, MH. *The association between vitamin D and cognition: a systematic review: Ageing research reviews*, 2013; 12(4), 1013-11023.
38. Goodwill AM, Szoeki C. *A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition*. Journal of the American Geriatrics Society. 2017.
39. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. *Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Alzheimer's disease: JAD. 2013;33(3):659-74.
40. Annweiler C, Dursun E, Feron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, et al. *Vitamin D and cognition in older adults: international consensus guidelines*. Geriatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement. 2016;14(3):265-73.
41. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. *Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementtion in raising sérum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis*. Am. J. Nutr. 2012; 95(6): 1357-1364.
42. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, RamamurthyR, Krueger D, Drezner MK – *Evaluation os Ergocalciferol or Cholecalciferol dosing, 1,600 IU Daily or 50,000 IU Montley in Older Adults*. J Clin Endocrinol Met,, 2011, as doi:10/jc.2010-2015:
43. Boonchaya-anant P, Holick MF, Apovian CM. *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and metabolic health status in extremely obese individuals*. Obes J. 2014;22(12):2539–43. Doi:10.1002/oby. 20877. 516.
44. U.S. Preventive Services Task Force. *Final Recommendation Statement: Vitamin D and Calcium to Prevent Fractures: Preventive Medication*. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force; 2014.
45. Riveri BD, Maguire JL, Li P. *Vitamin D supplementation for children with asthma: a systematic review and meta-analysis*. Plos One DOI: 10.1371/journal.pone.0136841, 2015.
46. Zhou J, Huang P, Liu P, Hao Q, Chen S, Dong B, et al. *Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis*. Maturitas. 2016;94: 70-76.

47. Manson, J, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, et al. *Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease*. N Engl J Med 2019; 380:33-44.
48. Hossein-nezhad A, Holick MF. *Vitamin D for health: a global perspective*. Mayo Clin Proc. 2013; 88(7):720–55.
49. De-Regil LM, Palacios C, Lombrado LK, Pena-Rosas JP. *Vitamin D supplementation for women during pregnancy (review)*. Cochrane Database Syst Ver.2016 Jan 14;(1):CD008873.
50. Shoemaker TJ, Mowry EM. *A review of vitamin D supplementation as disease-modifying therapy*. Mult Scler. 2018 Jan;24(1):6-11;
51. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. *Vitamin D and multiple sclerosis: An update*. Mult Scler Relat Disord. 2017.
52. Jagannath VA, Filippini G, Pietrantonio C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L, Robinson SA. *Vitamin D for the management of multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 24;9:CD008422. doi: 10.1002/14651858.CD008422.pub3.
53. Derakhshandi H 1, Etemadifar M, Feizi A, Abtahi SH, Minagar A, Abtahi MA, Abtahi ZA, Dehghani A, Sajjadi S, Tabrizi N. *Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial*. Acta Neurol Belg. 2013 Sep;113(3):257-63. doi: 10.1007/s13760-012-0166-2. Epub 2012 Dec 19.
54. Lips P et al. *Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency*. American Journal of Clinical Nutrition 2010;91(4):985–91.
55. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. *Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults*. American Journal of Clinical Nutrition 2012; 95(1):101–8.
56. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. *Redefining vitamin D insufficiency*. Lancet. 1998 Mar 14;351(9105):805-6.

57. Gorris MA, Arora H, Lieb DC, Aloï JÁ. *A word of caution when prescribing high-dose vitamin D*. Amer. J. Medicine, 2017; 130(4): e129-e130.
58. Naugler C, Hemmelgran B, Quan H, Clement F, Sajobi T, Thomas R, Turin T C, Hnydyk W, Chin A, Wesenberg J. *Implementation of an intervention to reduce population-based screening for vitamin D deficiency: a cross-sectional study*. CMAJ OPEN, 2017, 5(1): E36-E39.
59. World Health Organization. *The current public health message on UV exposure overlooks many health benefits*. Bulletin of WHO. May 2007, 85(5).
60. Haimi M, Kremer R. *Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country*. World J of Clinical Pediatrics, 2017; 6(1): 1-9.
61. Cianferotti L, Bertolo F, Bischoff-Ferrari HA, Bruyere O, Cooper C, Cutolo M et al. *Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)*. Endocrine. 2017; 56-61.
62. Cianferotti et al. *Changing patterns of prescription in vitamin D supplementation in adults: analysis of a regional dataset*. Osteoporosis International, 2015; 26(11):2695-2702.
63. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. *Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences*. J Am Geriatr Soc. 2014; 62:147.
64. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N, et al. *Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Psychosomatic medicine. 2014;76(3):190-6.
65. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. *Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials*. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2015;31(3):421-9.

66. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. *Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. The British journal of psychiatry: the journal of mental science.* 2013;202: 100-107.
67. Spedding S. *Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws.* *Nutrients.* 2014; 6(4):1501-18.
68. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. *Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies.* *BMJ* 2013; 346: f1169.
69. Ascherio A, Munger KL. *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors.* *Ann Neurol.* 2007 Jun;61(6):504-13;
70. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jørgensen KT, Lundqvist M, Simonsen J, Jess T, Cohen A, Stenager E, Ascherio A. *Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study.* *Neurology.* 2017
71. Munger KL, Åivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A. *Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort.* *JAMA Neurol.* 2016 May 1;73 (5):515-9.
72. Munger KL, Hongell K, Åivo J, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A. *25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort.* *Neurology.* 2017
73. Bettencourt A, Boleixa D, Reis J, Oliveira JC, Mendonça D, Costa PP, Silva BM, Marinho A, Silva AM. *"Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal". J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Nov 5. pii: S0960-0760(16)30298-9.
74. Bettencourt A, Boleixa D, Guimarães AL, Leal B, Carvalho C, Brás S, Santos E, Costa PP, Silva BM, Silva AM. *"The vitamin D receptor gene FokI polymorphism and Multiple Sclerosis in a Northern Portuguese population". J Neuroimmunol.* 2017 Aug 15; 309: 34-37.