

O que as revisões sistemáticas Cochrane mostram sobre a vitamina D?

Osmar Clayton Person^I, Beatriz Dib Gaiarim^{II}, Marina Simões Fávaro^{III}, Luiz Ricardo de Andrade^{IV}, Maria Eduarda dos Santos Puga^V, Álvaro Nagib Atallah^{VI}

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contextualização: A vitamina D tem sido utilizada na prática clínica e amplamente divulgada na mídia como opção preventiva ou terapêutica em muitas doenças esqueléticas e não esqueléticas, mas sua efetividade, em muitos casos, é ainda incerta. **Objetivos:** Sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade da vitamina D para tratamento e prevenção de doenças. **Métodos:** Trata-se de overview de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2023), sendo utilizado o descritor MeSH "VITAMIN D". Todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos foram incluídas. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica, a redução dos sintomas ou a prevenção da doença. **Resultados:** 22 estudos foram incluídos, totalizando 284.404 participantes. Há evidência de baixa qualidade relativa a benefícios da suplementação da vitamina D na gestação para mãe e recém-nascido,

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{III}Médica residente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.

^{IV}<https://orcid.org/0009-0008-6249-6669>

^VMédica residente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.

^{VI}<https://orcid.org/0000-0001-8399-6429>

^{VII}Médico residente de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

^{VIII}<https://orcid.org/0000-0002-7690-4191>

^{IX}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

^X<https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{XI}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

^{XII}<https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, síntese de resultados e redação; Gaiarim BD: extração de dados; Fávaro MS: extração de dados; Andrade LR: montagem de tabelas e redação; Puga MES: estratégia de busca e revisão metodológica; Atallah NA: revisão do texto e orientação. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Osmar Clayton Person

Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 — Jardim das Imbuías — São Paulo (SP) — CEP 04829-300

Tel. (11) 2141-8555 — E-mail: ocp@unisa.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 5 de maio de 2023. Última modificação: 11 de maio de 2023. Aceite: 12 de maio de 2023.

não sendo encontrados, até o momento, benefícios para outras condições avaliadas. **Discussão:** Nenhuma intervenção mostrou efetividade com evidência de boa qualidade. Embora haja descrição de benefícios na redução do risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, baixo peso do bebê ao nascimento, redução no risco de hemorragia grave pós-parto e redução de fraturas em idosos (quando associada à suplementação de cálcio), esses achados têm evidência limitada e carecem de melhor análise no futuro próximo, a partir de novos ensaios clínicos. **Conclusão:** Atualmente, não há suporte com bom nível de evidência para a maioria das intervenções com suplementação de vitamina D, sendo recomendada a realização de novos ensaios clínicos para melhor robustez dos achados desses estudos.

PALAVRAS-CHAVE (Termos DeCs): Prática clínica baseada em evidências, terapêutica, vitamina D, ensaio clínico, revisão sistemática, efetividade, colecalciferol

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Overview, vitamina D3, deficiência de vitamina D, seres humanos

CONTEXTUALIZAÇÃO

A vitamina D é considerada um componente crítico no desenvolvimento e manutenção da saúde do esqueleto e pesquisas atuais sugerem efeitos clínicos amplos, havendo estudos que associam sua insuficiência ao aumento do risco de mortalidade em humanos e animais domésticos.¹

A deficiência de vitamina D é uma condição altamente prevalente, mas pode ser corrigida por suplementação. Um suprimento insuficiente de vitamina D afeta adversamente o metabolismo do fosfato de cálcio e está associado a risco aumentado de osteomalacia e raquitismo, duas manifestações clássicas da deficiência de vitamina D. Além de seu papel no metabolismo de tecidos calcificados, ela também pode ter função imunomoduladora, e é discutida no contexto de várias outras doenças, incluindo as cardiovasculares e as autoimunes, a esclerose múltipla e o câncer. Os efeitos imunomoduladores da vitamina D levaram a especulações de que a sua deficiência possa facilitar uma reação imunológica excessiva em pacientes com doença do coronavírus (COVID-19).²

Além disso, a redução nos níveis de vitamina D estaria associada a falhas na reprodução, infertilidade, baixo peso ao nascimento e na redução do tamanho do bebê, o que também ocorreria na prole de ratos e camundongos.¹

Embora existam dados limitados para avaliar a eficácia de vários métodos de correção do status de vitamina D em adultos,³ sua suplementação tem sido considerada uma estratégia potencial para prevenir doenças crônicas não esqueléticas. Entende-se que se as concentrações adequadas de vitamina D reduzem o risco de morte por ampla variedade de condições médicas, sua suplementação pode ser um método seguro, econômico e amplamente disponível para reduzir a mortalidade.⁴

Entretanto, dados clínicos dos estudos que avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D na redução da mortalidade são controversos. Há estudos observacionais que mostram associação inversa entre o status de vitamina D e a mortalidade, e revisões sistêmicas e metanálises de estudos

randomizados controlados sugeriram que a suplementação de vitamina D tem pequeno efeito na mortalidade total.⁵

Há muito incentivo na mídia à suplementação de vitamina D para tratamento e prevenção de doenças, mas considerando as informações conflitantes em estudos disponíveis na literatura, ficamos motivados à realização deste estudo pela busca das melhores evidências acerca da efetividade da vitamina D nas revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane.

OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade da vitamina D para tratamento e prevenção de doenças.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

Critérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos com intervenções terapêuticas primárias em humanos envolvendo a vitamina D, e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções terapêuticas com vitamina D e comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Foram considerados quaisquer resultados. Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica, redução de sintomas ou prevenção da doença e, para desfechos secundários, a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 05/04/2023 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o descritor “Vitamin D” (Tabela 1).

As análises dos estudos e a extração dos dados foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. O processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

As revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média ou diferença média padronizada com intervalos de confiança de 95% (95% IC).

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou um total de 25 citações na Cochrane Library. Dessas, 22 revisões sistemáticas atenderam os critérios de inclusão deste estudo e foram incluídas, totalizando 284.404 participantes.

As características desses estudos foram sumarizadas e apresentadas na Tabela 2.⁶⁻²⁷

DISCUSSÃO

A suplementação de vitamina D tem sido recomendada para diversas condições, sejam terapêuticas ou preventivas,

tornando-se a “vedete da vez” nas prescrições médicas. Essa contextualização contemporânea pode ser notada inclusive no rol de revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, à medida que a maioria foi realizada nos últimos cinco anos, tamanha relevância que a vitamina D tem no meio médico e na mídia.

Este estudo encontrou 22 revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, com diferentes desfechos e análises, mas com contingente de 284.404 participantes.

Williamson e cols.⁶ avaliaram a eficácia da suplementação de vitamina D na redução do risco de exacerbação de crise grave de asma, mas os autores não encontraram evidência de ação favorável da suplementação da vitamina D na redução do risco de crises de asma.

Soe e cols.⁷ avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D na anemia falciforme. As evidências apresentadas não foram de qualidade suficiente para orientar a prática clínica, e os autores consideraram que os médicos devem considerar as diretrizes disponíveis atualmente.

Conclusão semelhante foi reportada por Ferguson e Chang⁸ ao avaliarem os efeitos da suplementação de vitamina D em 239 pacientes com fibrose cística. Os autores consideraram a necessidade de novos estudos primários para alcance de melhor evidência, diante da fragilidade metodológica dos estudos disponíveis até o momento.

Jagannath e cols.⁹ avaliaram o benefício e a segurança da vitamina D para redução das crises da esclerose múltipla (EM) e não encontraram efetividade, mas a vitamina D₃ parece ser segura, embora os dados disponíveis sejam limitados.

Palacios e cols.¹⁰ avaliaram a efetividade da vitamina D durante a gravidez. Os autores destacaram que gestantes que receberam vitamina D isoladamente tiveram redução no risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, baixo peso do bebê ao nascimento e redução no risco de hemorragia grave pós-parto. Entretanto, pode não haver diferença na redução de risco de parto prematuro (< 37 semanas). A suplementação de gestantes com vitamina D e cálcio provavelmente reduz o risco de pré-eclâmpsia, mas pode aumentar o risco de partos prematuros (< 37 semanas) e suplementar mulheres grávidas com vitamina D e outros nutrientes e minerais pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de parto prematuro (< 37 semanas) ou baixo peso ao nascer (menos de 2.500 gramas).

Na mesma linha, em outro estudo, Palacios e cols.¹¹ avaliaram os efeitos e a segurança de diferentes esquemas de suplementação de vitamina D, isoladamente ou em combinação com cálcio ou outras vitaminas, minerais ou nutrientes durante a gravidez. Os autores destacaram que a suplementação de vitamina D em doses maiores do que as recomendadas atualmente, pode reduzir o risco de diabetes gestacional; no entanto, pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro e baixo peso ao nascer.

Tabela 1. Estratégia de busca

#1	MeSH descriptor: [VITAMIN D] this term only	25
ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [VITAMIN D] this term only	25
Date Run: 04/05/2023 19:48:28		

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Williamson e cols. ⁶	n = 2.225 20 estudos; 15 ensaios clínicos com 1.155 crianças e 5 ensaios envolvendo 1.070 adultos	Avaliar a eficácia e a segurança da administração de vitamina D ou de seus metabólitos hidroxilados na redução do risco de exacerbações graves da asma (definidas como aquelas que requerem tratamento com corticosteroides sistêmicos) e na melhora do controle dos sintomas da asma.	<p>A administração de vitamina D ou seus metabólitos hidroxilados não reduziu ou aumentou a proporção de participantes com uma ou mais exacerbações de asma, tratados com corticosteroides sistêmicos OR 1,04, IC 95% 0,81 a 1,34; I² = 0%. Isso equivale a um risco absoluto de 226 por 1.000 (95% IC 185 a 273) no grupo combinado de vitamina D, em comparação com um risco basal de 219 participantes por 1.000 no grupo placebo combinado.</p> <p>A suplementação de vitamina D não apresentou efeito na taxa de exacerbações que requerem corticosteroides sistêmicos (razão de taxa 0,86, IC 95% 0,62 a 1,19; I² = 60%) ou o tempo para primeira exacerbação (taxa de risco 0,82, IC 95% 0,59 a 1,15; I² = 22%).</p> <p>A suplementação de vitamina D não influenciou nenhum resultado secundário de eficácia meta-analisado. Não observamos nenhum efeito na incidência de eventos adversos graves (OR 0,89, IC 95% 0,56 a 1,41; I² = 0%). Seis estudos relataram reações adversas potencialmente atribuíveis à vitamina D. Estas ocorreram nos braços de tratamento e controle e incluíram hipercalcúria, hipervitaminose D, cálculos renais, sintomas gastrointestinais e coceira leve.</p>	Ausência de evidências que suportem a suplementação de vitamina D ou de seus metabólitos hidroxilados para reduzir o risco de exacerbações da asma ou melhorar o controle da asma.
Soe e cols. ⁷	n = 29	<p>Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D em crianças e adultos com anemia falciforme e comparar diferentes regimes de dosagem.</p> <p>Determinar os efeitos da suplementação de vitamina D na saúde geral, na saúde respiratória e a segurança da suplementação de vitamina D.</p>	<p>A suplementação de vitamina D provavelmente levou a níveis séricos mais elevados de 25(OH) D em oito semanas, DP 29,79 IC 95% 26,63 a 32,95; em 16 semanas, DP 12,67 (95% IC 10,43 a 14,90); e em 24 semanas, DP 15,52 (95% IC 13,50 a 17,54). Houve pouca ou nenhuma diferença nos eventos adversos (formigamento nos lábios ou nas mãos) entre os grupos de vitamina D e placebo, RR 3,16 (95% IC 0,14 a 72,84). A suplementação de vitamina D provavelmente causou menos dias de dor em comparação com o grupo placebo em oito semanas, DP -10,00 (95% IC -16,47 a -3,53), mas provavelmente levou a uma qualidade relacionada à saúde inferior (pior) de escore de vida (alteração da linha de base nos escores do PedsQL de funcionamento físico); em ambas as 16 semanas, DP -12,56 (IC 95% -16,44 a -8,69) e 24 semanas, DP -12,59 (IC 95% -17,43 a -7,76), embora isso possa não ser o caso em oito semanas.</p>	As evidências apresentadas não são de qualidade suficiente para orientar a prática clínica. Até que mais evidências estejam disponíveis, os médicos devem considerar as diretrizes existentes relevantes para a suplementação de vitamina D e as ingestões dietéticas de referência para cálcio e vitamina D.
Ferguson e Chang ⁸	n = 239	Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D na frequência de deficiência de vitamina D, resultados respiratórios e toxicidade de vitamina D na população com fibrose cística.	Os pacientes que receberam suplementação de vitamina D apresentaram níveis significativamente mais elevados, DM de 7,24 ng/ml (IC 95% 5,01 a 9,46). No entanto, ironicamente, um estudo relatou 1,25 (OH)2D com níveis significativamente favoráveis ao grupo placebo, DM -30,30 pmol/ml (IC 95% -59,89 a -0,71). A DMO foi medida em dois estudos; ambos não descreveram nenhuma mudança significativa entre os grupos.	Em pacientes recebendo suplementação de vitamina D, os níveis de 25(OH) D são significativamente maiores. No entanto, não há evidência de benefício ou dano clínico no número limitado de estudos publicados de pequeno porte. A adesão às diretrizes relevantes da fibrose cística sobre a suplementação de vitamina D deve ser considerada até que mais evidências estejam disponíveis.

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Jagannath e cols. ⁹	n = 933	Avaliar o benefício e a segurança da suplementação de vitamina D para reduzir a atividade da doença em pessoas com esclerose múltipla.	Os resultados foram: em pacientes recebendo suplementação de vitamina D, os níveis de incapacidade em 52 semanas de acompanhamento (DP -0,05, IC 95% -0,17 a 0,07; I ² = 38%); na Escala Expandida de Status de Incapacidade em 52 semanas de acompanhamento (DP -0,25, IC 95% -0,61 a 0,10; I ² = 35%); e em lesões T1 com realce de gadolínio por RM em 52 semanas de acompanhamento (DP 0,02, IC 95% -0,45 a 0,48; I ² = 12%). A vitamina D3 não aumentou o risco de efeitos adversos graves dentro de um intervalo de 26 a 52 semanas de acompanhamento (RD 0,01, 95% IC -0,03 a 0,04; I ² = 35%) ou efeitos adversos menores dentro de um intervalo de 26 a 96 semanas de acompanhamento (RD 0,02, IC 95% -0,02 a 0,06; I ² = 20%). Um estudo relatou que a vitamina D melhorou as classificações nos componentes psicológicos e sociais da escala de QVRS, mas não teve efeitos nos componentes físicos. Os outros dois estudos não encontraram efeito da vitamina D na QVRS. Dois estudos relataram fadiga usando diferentes escalas. Um estudo (158 participantes) relatou que a vitamina D ₃ reduziu a fadiga em comparação com placebo em 26 semanas de acompanhamento. O outro estudo (71 participantes) não encontrou nenhum efeito na fadiga em 96 semanas de acompanhamento. Sete estudos relataram níveis de citocinas, quatro sobre proliferação de linfócitos T e um sobre níveis de metaloproteinase de matriz, sem padrão consistente de mudança nesses resultados imunológicos.	Até o momento, evidências de qualidade muito baixa não sugerem benefício algum da vitamina D para resultados importantes para o paciente entre pessoas com esclerose múltipla. A vitamina D parece não ter efeito na recorrência de recaída, piora da incapacidade medida pela Escala Expandida de Status de Incapacidade e lesões de RM. Os efeitos na qualidade de vida relacionada à saúde e na fadiga não são claros. A vitamina D ₃ nas doses e durações de tratamento usadas nos estudos incluídos parece ser segura, embora os dados disponíveis sejam limitados.
Palacios e cols. ¹⁰	n = 7.033	Avaliar se a suplementação de vitamina D isolada, ou em combinação com cálcio ou outras vitaminas e minerais administrados a mulheres durante a gravidez, pode melhorar com segurança os resultados maternos e neonatais.	Suplementação apenas com vitamina D versus placebo/sem intervenção: A suplementação apenas com vitamina D durante a gravidez provavelmente reduz o risco de pré-eclâmpsia (RR 0,48, IC 95% 0,30 a 0,79) e diabetes gestacional (RR 0,51, IC 95% 0,27 a 0,97); e provavelmente reduz o risco de ter um bebê com baixo peso ao nascer (menos de 2.500 g) (RR 0,55, IC 95% 0,35 a 0,87) em comparação com mulheres que receberam placebo ou nenhuma intervenção. A suplementação de vitamina D pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de parto prematuro < 37 semanas em comparação com nenhuma intervenção ou placebo (RR 0,66, IC 95% 0,34 a 1,30). Em termos de eventos adversos maternos, a suplementação de vitamina D pode reduzir o risco de hemorragia pós-parto grave (RR 0,68, IC 95% 0,51 a 0,91). Não houve casos de hipercalcemia e não houve certeza se a vitamina D aumenta ou diminui o risco de síndrome nefrítica (RR 0,17, IC 95% 0,01 a 4,06). Suplementação com vitamina D e cálcio versus placebo/sem intervenção:	Suplementar mulheres grávidas apenas com vitamina D provavelmente reduz o risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, baixo peso ao nascer e pode reduzir o risco de hemorragia pós-parto grave. Pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de parto prematuro < 37 semanas de gestação. A suplementação de mulheres grávidas com vitamina D e cálcio provavelmente reduz o risco de pré-eclâmpsia, mas pode aumentar o risco de partos prematuros < 37 semanas. Suplementar mulheres grávidas com vitamina D e outros nutrientes pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de parto prematuro < 37 semanas de gestação ou baixo peso ao nascer (menos de 2.500 g).

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Palacios e cols. ¹⁰	n = 7.033	Avaliar se a suplementação de vitamina D isolada, ou em combinação com cálcio ou outras vitaminas e minerais administrados a mulheres durante a gravidez, pode melhorar com segurança os resultados maternos e neonatais.	<p>A suplementação com vitamina D e cálcio durante a gravidez provavelmente reduz o risco de pré-eclâmpsia (RR 0,50, IC 95% 0,32 a 0,78). O efeito da intervenção é incerto no diabetes gestacional (RR 0,33, CI 0,01 a 7,84); e baixo peso ao nascer (menos de 2.500 g) (RR 0,68, IC 95% 0,10 a 4,55) em comparação com mulheres que receberam placebo ou nenhuma intervenção. A suplementação com vitamina D e cálcio durante a gravidez pode aumentar o risco de parto prematuro < 37 semanas em comparação com mulheres que receberam placebo ou nenhuma intervenção (RR 1,52, IC 95% 1,01 a 2,28).</p> <p>Suplementação com vitamina D + cálcio + outras vitaminas e minerais <i>versus</i> cálcio + outras vitaminas e minerais (mas sem vitamina D):</p> <p>A suplementação com vitamina D + outros nutrientes pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de parto prematuro < 37 semanas (RR 1,04, IC 95% 0,68 a 1,59); ou baixo peso ao nascer (menos de 2.500 g) (RR 1,12, IC 95% 0,82 a 1,51). Não está claro se isso faz alguma diferença no risco de diabetes gestacional (RR 0,42, IC 95% 0,10 a 1,73) ou eventos adversos maternos (hipercalcemia sem eventos; hipercalcúria RR 0,25, IC 95% 0,02 a 3,97).</p>	Suplementar mulheres grávidas apenas com vitamina D provavelmente reduz o risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, baixo peso ao nascer e pode reduzir o risco de hemorragia pós-parto grave. Pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de parto prematuro < 37 semanas de gestação. A suplementação de mulheres grávidas com vitamina D e cálcio provavelmente reduz o risco de pré-eclâmpsia, mas pode aumentar o risco de partos prematuros < 37 semanas. Suplementar mulheres grávidas com vitamina D e outros nutrientes pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de parto prematuro < 37 semanas de gestação ou baixo peso ao nascer (menos de 2.500 g).
Palacios e cols. ¹¹	n = 7.289	Avaliar os efeitos e a segurança de diferentes esquemas de suplementação de vitamina D isoladamente ou em combinação com cálcio ou outras vitaminas, minerais ou nutrientes durante a gravidez, especificamente doses de 601 UI/d ou mais <i>versus</i> 600 UI/d ou menos; e 4.000 UI/d ou mais <i>versus</i> 3.999 UI/d ou menos.	<p>Comparação 1: 601 UI/d ou mais <i>versus</i> 600 UI/d ou menos de vitamina D sozinha ou com qualquer outro nutriente:</p> <p>A suplementação com 601 UI/dia ou mais de vitamina D durante a gravidez pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de pré-eclâmpsia (RR 0,96, IC 95% 0,65 a 1,42), pode reduzir o risco de diabetes gestacional (RR 0,54, IC 95% 0,34 a 0,86), pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de parto prematuro (RR 1,25, IC 95% 0,92 a 1,69); e pode fazer pouca ou nenhuma diferença para o risco de baixo peso ao nascer (RR 0,90, IC 95% 0,66 a 1,24) em comparação com mulheres que receberam 600 UI/dia ou menos.</p> <p>Comparação 2: 4.000 UI ou mais <i>versus</i> 3.999 UI ou menos de vitamina D isolada:</p> <p>A suplementação com 4.000 UI/dia ou mais de vitamina D durante a gravidez pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de: pré-eclâmpsia (RR 0,87, IC 95% 0,62 a 1,22); diabetes gestacional (RR 0,89, IC 95% 0,56 a 1,42; 5 ensaios); nascimento prematuro (RR 0,85, IC 95% 0,64 a 1,12); e baixo peso ao nascer (RR 0,92, IC 95% 0,49 a 1,70) em comparação com mulheres que receberam 3.999 UI/d ou menos.</p>	A suplementação de mulheres grávidas com mais do que a recomendação atual de vitamina D pode reduzir o risco de diabetes gestacional; no entanto, pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro e baixo peso ao nascer. Suplementar mulheres grávidas com mais do que o limite superior atual de vitamina D parece não aumentar o risco dos resultados avaliados. Com relação à segurança, parece que a suplementação de vitamina D é uma intervenção segura durante a gravidez, embora os parâmetros usados para determinar isso não tenham sido relatados ou não sejam consistentes entre os ensaios.
Straube e cols. ¹²	n = 811	Avaliar a eficácia e segurança da suplementação de vitamina D em condições dolorosas crônicas quando testada contra placebo ou comparadores ativos.	No geral, não houve um padrão consistente de que o tratamento com vitamina D estivesse associado a maior eficácia do que o placebo em qualquer condição dolorosa crônica. Eventos adversos e retiradas foram comparativamente pouco frequentes, sem diferença consistente entre vitamina D e placebo.	É improvável um grande efeito benéfico da vitamina D em diferentes condições dolorosas crônicas. Se a vitamina D pode ter efeitos benéficos em condições dolorosas crônicas específicas, é necessário uma investigação mais aprofundada.

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Bjelakovic e cols. ¹³	n = 1.979	Avaliar os efeitos benéficos e nocivos da suplementação de vitamina D em adultos com doenças hepáticas crônicas.	<p>Há incerteza em relação ao efeito da vitamina D versus placebo ou nenhuma intervenção na mortalidade por todas as causas (RR 0,86, IC 95% 0,51 a 1,45; 27 ensaios; 1.979 participantes). Há incerteza em relação ao efeito da vitamina D versus placebo ou nenhuma intervenção na mortalidade relacionada ao fígado (RR 1,62, 95% IC 0,08 a 34,66; 1 ensaio; 18 participantes) (acompanhamento: 12 meses); eventos adversos graves, como hipercalcemia (RR 5,00, IC 95% 0,25 a 100,8; 1 ensaio; 76 participantes); infarto do miocárdio (RR 0,75, IC 95% 0,08 a 6,81; 2 ensaios; 86 participantes); tireoidite (RR 0,33, IC 95% 0,01 a 7,91; 1 ensaio; 68 participantes); prolapso hemorroidário circular (RR 3,00, IC 95% 0,14 a 65,9; 1 ensaio; 20 participantes); broncopneumonia (RR 0,33, IC 95% 0,02 a 7,32; 1 ensaio 20 participantes); e eventos adversos não graves.</p> <p>Não houve dados sobre morbidade relacionada ao fígado, como sangramento gastrointestinal, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal, ascite ou câncer de fígado.</p> <p>A evidência também é muito incerta em relação ao efeito da vitamina D versus placebo ou nenhuma intervenção na resposta virológica rápida, precoce e sustentada em pessoas com hepatite C crônica.</p>	<p>Dado o alto risco de viés e poder insuficiente dos estudos incluídos e a certeza muito baixa das evidências disponíveis, a suplementação de vitamina D versus placebo ou nenhuma intervenção pode aumentar ou reduzir a mortalidade por todas as causas, mortalidade relacionada ao fígado, eventos adversos graves ou eventos adversos não graves em adultos com doenças hepáticas crônicas. Há falta de dados sobre morbidade relacionada ao fígado e qualidade de vida relacionada à saúde. Mais evidências sobre desfechos clinicamente importantes analisados nesta revisão são necessárias.</p>
Bjelakovic e cols. ¹⁴	n = 50.623	Avaliar os efeitos benéficos e nocivos da suplementação de vitamina D para a prevenção do câncer em adultos.	<p>A ocorrência de câncer foi observada em 1.927/25.275 (7,6%) receptores de vitamina D versus 1.943/25.348 (7,7%) receptores de intervenções de controle (RR 1,00 (IC 95% 0,94 a 1,06); P = 0,88; I² = 0%; 18 testes; 50.623 participantes, Não houve diferenças substanciais no efeito da vitamina D no câncer em análises de subgrupos de ensaios com baixo risco de viés em comparação com ensaios com alto risco de viés; de ensaios sem risco de viés com fins lucrativos em comparação com ensaios com risco de viés com fins lucrativos; de ensaios avaliando a prevenção primária em comparação com ensaios avaliando a prevenção secundária; de ensaios incluindo participantes com níveis de vitamina D abaixo de 20 ng/mL na entrada em comparação com ensaios incluindo participantes com níveis de vitamina D de 20 ng/mL ou mais na entrada; ou de ensaios usando suplementação concomitante de cálcio em comparação com ensaios sem cálcio. A vitamina D diminuiu a mortalidade por todas as causas (1.854/24.846 (7,5%) versus 2.007/25.020 (8,0%); RR 0,93 (95% CI 0,88 a 0,98); P = 0,009; I² = 0%; 15 ensaios; 49.866 participantes; evidência de qualidade moderada), mas a TSA indica que esse achado pode ser devido a erros aleatórios. A ocorrência de câncer foi observada em 1.918/24.908 (7,7%) receptores de vitamina D3 versus 1.933/24.983 (7,7%) em receptores de intervenções de controle (RR 1,00 (95% IC 0,94 a 1,06); P = 0,88; I² = 0%; 14 ensaios; 49.891 participantes). A vitamina D3 diminuiu a mortalidade por câncer (558/22.286 (2,5%) versus 634/22.206 (2,8%); RR 0,88 (95% IC 0,78 a 0,98); P = 0,02; I² = 0%; 4 ensaios; 44.492 participantes), mas a TSA indica que esse achado pode ser devido a erros aleatórios. A vitamina D3 combinada com cálcio aumentou a nefrolitíase (RR 1,17 (95% CI 1,03 a 1,34); P = 0,02; I² = 0%; 3 ensaios; 42.753 participantes). A TSA, no entanto, indica que esse achado pode ser devido a erros aleatórios.</p>	<p>Atualmente, não há evidências firmes de que a suplementação de vitamina D diminua ou aumente a ocorrência de câncer em mulheres predominantemente idosas que vivem na comunidade. A suplementação de vitamina D3 diminuiu a mortalidade por câncer e a suplementação de vitamina D diminuiu a mortalidade por todas as causas, mas essas estimativas correm o risco de erros do tipo I devido ao fato de que poucos participantes foram examinados e aos riscos de viés de atrito originados pelo abandono substancial dos participantes. Os suplementos combinados de vitamina D3 e cálcio aumentaram a nefrolitíase, embora ainda não esteja claro nos estudos incluídos se a vitamina D3, o cálcio ou ambos foram responsáveis por esse efeito.</p>

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Méndez-Sánchez L e cols. ¹⁵	n = 941	Avaliar os benefícios e danos da suplementação de cálcio e vitamina D, isoladamente ou em combinação, para aumentar a DMO, reduzir fraturas e relatar os potenciais eventos adversos em mulheres saudáveis na pré-menopausa em comparação com placebo.	<p>Cálcio versus placebo:</p> <p>138 participantes no grupo de cálcio e 123 no grupo de placebo com idade média de 18,0 a 47,3 anos. A suplementação de cálcio pode ter pouco ou nenhum efeito na DMO total do quadril ou da coluna lombar após 12 meses em três estudos e após seis meses em um estudo (DMO total do quadril: DP -0,04 g/cm², IC 95% -0,11 a 0,03; I² = 71%; DMO da coluna lombar: DM 0 g/cm², 95% CI -0,06 a 0,06; I² = 71%). A suplementação isolada de cálcio não reduz ou aumenta as retiradas nos ensaios (RR 0,78, IC 95% 0,52 a 1,16; I² = 0%).</p> <p>Vitamina D versus placebo:</p> <p>110 participantes no grupo vitamina D e 79 no grupo placebo com idade média de 18,0 a 32,7 anos. A suplementação isolada de vitamina D não reduz ou aumenta as abstinências por qualquer motivo entre os grupos (RR 0,74, IC 95% 0,46 a 1,19).</p> <p>Cálcio mais vitamina D versus placebo:</p> <p>271 participantes no grupo cálcio mais vitamina D e 270 no grupo placebo. Os estudos individuais não encontraram diferenças entre os grupos em porcentagem de alteração na DMO total do quadril (-0,03, IC 95% -0,06 a 0) e DMO da coluna lombar (DM 0,01, IC 95% -0,01 a 0,03). A suplementação de cálcio e vitamina D não pode reduzir ou aumentar as abstinências por qualquer motivo (RR 0,82, IC 95% 0,29 a 2,35; I² = 72%).</p>	Os resultados não apoiam o uso isolado ou combinado de suplementação de cálcio e vitamina D em mulheres saudáveis na pré-menopausa como uma intervenção de saúde pública para melhorar a DMO no quadril total ou na coluna lombar e, portanto, é improvável que tenha um benefício para a prevenção de fraturas (vertebrais e não vertebrais).
Bjelakovic e cols. ¹⁶	n = 95.286	Avaliar os efeitos benéficos e nocivos da suplementação de vitamina D na prevenção da mortalidade em adultos saudáveis e adultos em fase estável da doença.	A vitamina D diminuiu a mortalidade em todos os 56 estudos analisados juntos (5.920/47.472 (12,5%) versus 6.077/47.814 (12,7%); RR 0,97 (IC 95% 0,94 a 0,99); P = 0,02; I ² = 0%). A vitamina D pode estar associada a um aumento dramático ou diminuição da mortalidade. Quando a avaliação ocorreu por análises separadas, apenas a vitamina D3 diminuiu a mortalidade (4.153/37.817 (11,0%) versus 4.340/38.110 (11,4%); RR 0,94 (IC 95% 0,91 a 0,98); P = 0,002; I ² = 0%). Vitamina D2, alfacalcidol e calcitriol não afetaram significativamente mortalidade. A análise sequencial do ensaio apoiou nossa descoberta em relação à vitamina D3, com o escore Z cumulativo quebrando o ensaio limite de monitoramento sequencial para benefício, correspondendo a 150 pessoas tratadas ao longo de cinco anos para evitar uma morte adicional. A vitamina D3 diminuiu estatisticamente e significativamente a mortalidade por câncer (RR 0,88 (95% CI 0,78 a 0,98); P = 0,02; I ² = 0%). A vitamina D3 combinada com o cálcio aumentou o risco de nefrolitíase (RR 1,17 (IC 95% 1,02 a 1,34); P = 0,02; I ² = 0%). Alfacalcidol e calcitriol aumentaram o risco de hipercalcemia (RR 3,18 (IC 95% 1,17 a 8,68); P = 0,02; I ² = 17%).	A vitamina D3 parece diminuir a mortalidade em idosos que vivem de forma independente ou em instituições. A vitamina D2, alfacalcidol e calcitriol não tiveram efeitos benéficos estatisticamente significativos na mortalidade. A vitamina D3 combinada com o cálcio aumentou a nefrolitíase. Tanto o alfacalcidol como o calcitriol aumentaram a hipercalcemia. Devido aos riscos de viés de atrito originados do abandono substancial dos participantes e do viés de relato de resultados devido a vários estudos que não relatam mortalidade, bem como a várias outras deficiências em nossas evidências, outros estudos randomizados controlados por placebo parecem necessários.

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Chibuzor e cols. ¹⁷	n = 286	Avaliar os efeitos da vitamina D, cálcio ou combinação de vitamina D e cálcio para o tratamento do raquitismo nutricional em crianças.	<p>Todos os quatro estudos incluídos compararam vitamina D mais cálcio com cálcio isoladamente em diferentes tempos de acompanhamento. Não há evidências conclusivas sobre se a vitamina D mais cálcio em comparação com o cálcio sozinho melhorou a cura do raquitismo em 24 semanas de acompanhamento (RR 1,17, 95% CI 0,72 a 1,90; P = 0,53; 2 estudos, 140 participantes; muito baixo - evidência de certeza). A evidência também é inconclusiva para morbidade (fraturas) (RR 0,89, IC 95% 0,06 a 13,76; P = 0,94; 1 estudo, 72 participantes; evidência de qualidade muito baixa) e eventos adversos (RR 4,29, 0,22 a 83,57; P = 0,34; 1 estudo, 37 participantes; evidência de qualidade muito baixa). A maioria das evidências na revisão é de certeza baixa ou muito baixa devido ao risco de viés, imprecisão ou ambos.</p>	Há evidências de baixa certeza de que a vitamina D mais cálcio ou cálcio sozinho melhoram a cicatrização em crianças com raquitismo nutricional em comparação com a vitamina D sozinha. Não é possível concluir sobre os efeitos das intervenções em eventos adversos ou morbidade (fraturas).
Avenell e cols. ¹⁸	n = 91.791	Determinar os efeitos da vitamina D ou compostos relacionados, com ou sem cálcio, na prevenção de fraturas em mulheres na pós-menopausa e homens idosos.	<p>Há evidências de que a vitamina D sozinha, nos formatos e doses testadas, provavelmente não é eficaz na prevenção de fratura de quadril (RR = 1,12, IC 95% 0,98 a 1,29) ou qualquer nova fratura (RR 1,03, IC 95% 0,96 a 1,11).</p> <p>Há evidências de que a vitamina D mais cálcio resulta em uma pequena redução no risco de fratura de quadril (RR 0,84, 95% IC 0,74 a 0,96; P 0,01).</p> <p>Há evidências de que a vitamina D mais cálcio está associada a uma redução estatisticamente significativa na incidência de novas fraturas não vertebrais. No entanto, há apenas evidências de qualidade moderada da ausência de um efeito preventivo estatisticamente significativo em fraturas vertebrais clínicas. Há evidências de que a vitamina D mais cálcio reduz o risco de qualquer tipo de (RR 0,95, IC 95% 0,90 a 0,99).</p> <p>Em termos de resultados para efeitos adversos: a mortalidade não foi afetada adversamente pela suplementação de vitamina D ou vitamina D mais cálcio (RR 0,97, IC 95% 0,93 a 1,01). A hipercalcemia, que geralmente era leve (2,6 a 2,8 mmol/L), era mais comum em pessoas recebendo vitamina D ou um análogo, com ou sem cálcio (RR 2,28, IC 95% 1,57 a 3,31), especialmente para calcitriol (RR 4,41, 95% CI 2,14 a 9,09), do que em pessoas que receberam placebo ou controle. Houve também um pequeno aumento do risco de sintomas gastrointestinais (RR 1,04, IC 95% 1,00 a 1,08), especialmente para cálcio mais vitamina D (RR 1,05, IC 95% 1,01 a 1,09) e um aumento significativo na doença renal (RR 1,16, IC 95% 1,02 a 1,33).</p>	É improvável que a vitamina D sozinha evite fraturas nas doses e formulações testadas até agora em pessoas idosas. Houve um aumento pequeno, mas significativo, nos sintomas gastrointestinais e na doença renal associada à vitamina D e ao cálcio. Não há risco aumentado de morte por tomar cálcio e vitamina D.
Stroehlein e cols. ¹⁹	n = 356	Avaliar se a suplementação de vitamina D é eficaz e segura para o tratamento de COVID-19 em comparação com comparador ativo, placebo ou tratamento padrão isolado e manter a validade das evidências, usando abordagem de revisão sistemática.	Foram incluídos dois estudos com 313 participantes. Devido à substancial diversidade clínica e metodológica de ambos os estudos, não foi possível agrupar os dados. O status da vitamina D era desconhecido em um estudo, enquanto o outro estudo relatou dados para participantes com deficiência de vitamina D. Um estudo administrou doses múltiplas de calcifediol oral nos dias 1, 3 e 7, enquanto o outro estudo administrou uma única dose alta de colecalciferol oral no início do estudo. Avaliamos um estudo com baixo risco de viés para resultados de eficácia e o outro com algumas preocupações sobre randomização e relatórios seletivos.	

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Stroehlein e cols. ¹⁹	n = 356	Avaliar se a suplementação de vitamina D é eficaz e segura para o tratamento de COVID-19 em comparação com comparador ativo, placebo ou tratamento padrão isolado e manter a validade das evidências, usando abordagem de revisão sistemática.	<p>Mortalidade por todas as causas na alta hospitalar:</p> <p>Houve dois estudos relatando dados para esse desfecho. Um estudo não relatou nenhuma morte quando tratado com vitamina D em 50 participantes, em comparação com duas mortes em 26 participantes no grupo controle (RR 0,11, 95% CI 0,01 a 2,13). O outro estudo relatou 9 mortes de 119 indivíduos no grupo de vitamina D, enquanto 6 participantes de 118 morreram no grupo de placebo (RR 1,49, 95% CI 0,55 a 4,04).</p> <p>Condição clínica avaliada pela necessidade de ventilação mecânica invasiva:</p> <p>Houve um estudo relatando dados para esse desfecho. 9 dos 119 participantes precisaram de ventilação mecânica invasiva quando tratados com vitamina D, em comparação com 17 dos 118 participantes do grupo placebo (RR 0,52, IC 95% 0,24 a 1,13). A suplementação de vitamina D pode diminuir a necessidade de ventilação mecânica invasiva, mas a evidência é incerta</p> <p>- Qualidade de vida: Não houve dados para qualidade de vida.</p> <p>- Segurança da suplementação de vitamina D para pessoas com COVID-19 e doença moderada a grave Os dados de um estudo não foram incluídos porque a avaliação de eventos adversos graves não foi descrita e houve preocupação que eles possam ter sido medidos de forma inconsistente. Esse estudo relatou vômito em um dos 119 participantes imediatamente após a ingestão de vitamina D (RR 2,98, IC 95% 0,12 a 72,30). Estamos muito incertos se a suplementação de vitamina D está associada a um maior risco de eventos adversos.</p> <p>- Eficácia e segurança da suplementação de vitamina D para pessoas com COVID-19 e doença assintomática ou leve Houve um estudo incluindo 40 indivíduos, que não relatou os resultados priorizados, mas sim dados para eliminação viral, marcadores inflamatórios e níveis séricos de vitamina D. Os autores não relataram eventos de hipercalcemia, mas o registro e a avaliação de outros eventos adversos ainda não estão claros. Os autores administraram colecalciferol oral em doses diárias por pelo menos 14 dias e continuaram com doses semanais se os níveis de vitamina D no sangue fossem > 50 ng/mL.</p>	<p>Atualmente, não há evidências suficientes para determinar os benefícios e malefícios da suplementação de vitamina D como tratamento da COVID-19. A evidência da eficácia da suplementação de vitamina D para o tratamento de COVID-19 é muito incerta.</p> <p>Houve substancial heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos incluídos, principalmente por causa de diferentes estratégias de suplementação, formulações, status de vitamina D dos participantes e resultados relatados.</p> <p>Há uma necessidade urgente de estudos randomizados controlados bem desenhados e com poder adequado, com um procedimento de randomização apropriado, comparabilidade dos braços do estudo e, de preferência, duplo-cego.</p>
Tan ML e cols. ²⁰	n = 2.837	Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D dada a lactentes, ou mães lactantes, na deficiência de vitamina D, densidade óssea e crescimento em lactentes a termo saudáveis e amamentados.	Suplementação de vitamina D dada a bebês: vitamina D a 400 UI/dia pode aumentar os níveis de 25(OH)D (DM 22,63 nmol/L, 95% CI 17,05 a 28,21; e pode reduzir a incidência de insuficiência de vitamina D (25(OH)D < 50 nmol/L) (RR 0,57, IC 95% 0,41 a 0,80). No entanto, não havia evidências suficientes para determinar se a vitamina D administrada ao bebê reduz o risco de deficiência de vitamina D (25(OH)D < 30 nmol/L) até os seis meses de idade (RR 0,41, IC 95% 0,16 a 1,05), afeta o conteúdo mineral ósseo ou a incidência de raquitismo bioquímico ou radiológico. Não temos certeza sobre os efeitos adversos, incluindo hipercalcemia.	

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Tan ML e cols. ²⁰	n = 2.837	Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D dada a lactentes, ou mães lactantes, na deficiência de vitamina D, densidade óssea e crescimento em lactentes a termo saudáveis e amamentados.	<p>A suplementação de vitamina D dada a mães lactantes pode aumentar os níveis infantis de 25(OH)D (95% CI 21,59 a 27,60), pode reduzir a incidência de insuficiência de vitamina D (RR 0,47, IC 95% 0,39 a 0,57;), deficiência de vitamina D (RR 0,15, IC 95% 0,09 a 0,24) e raquitismo bioquímico (RR 0,06, IC 95% 0,01 a 0,44). Os dois estudos que relataram raquitismo bioquímico usaram dosagens maternas de D3 oral 60.000 UI/dia por 10 dias e D3 oral 60.000 UI pós-parto e em 6, 10 e 14 semanas. No entanto, o BMC infantil não foi relatado e não havia evidências suficientes para determinar se a suplementação materna tem efeito sobre o raquitismo radiológico (RR 0,76, IC 95% 0,18 a 3,31). Todos os estudos de suplementação materna incluíram populações com alto risco de deficiência de vitamina D.</p> <p>Suplementação de vitamina D dada a lactentes em comparação com a suplementação dada a mães lactantes: a suplementação de vitamina D infantil em comparação com a suplementação de mães lactantes pode aumentar os níveis infantis de 25(OH)D (DM 14,35 nmol/L, IC 95% 9,64 a 19,06). A suplementação infantil de vitamina D pode reduzir a incidência de insuficiência de vitamina D (RR 0,61, IC 95% 0,40 a 0,94) e pode reduzir a deficiência de vitamina D (RR 0,35, IC 95% 0,17 a 0,72), mas a evidência é muito incerta.</p>	Para lactentes amamentados, a suplementação de vitamina D de 400 UI/dia por até seis meses aumenta os níveis de 25(OH)D e reduz a insuficiência de vitamina D, mas não há evidências suficientes para avaliar seu efeito na deficiência de vitamina D e na saúde óssea. Para bebês de alto risco que estão amamentando, a suplementação materna de vitamina D reduz a insuficiência de vitamina D e a deficiência de vitamina D, mas não há evidências suficientes para determinar um efeito na saúde óssea. Em populações com maior risco de deficiência de vitamina D, a suplementação de vitamina D em lactentes levou a maiores aumentos nos níveis infantis de 25(OH)D, reduções na insuficiência de vitamina D e deficiência de vitamina D em comparação com a suplementação de mães lactantes. No entanto, a evidência é muito incerta para marcadores de saúde óssea. A suplementação materna com dose mais alta (≥ 4.000 UI/dia) produziu níveis infantis de 25(OH)D semelhantes aos da suplementação infantil de 400 UI/dia. A certeza da evidência foi classificada como baixa a muito baixa para todos os resultados.
Yakoob e cols. ²¹	n = 3.198	Avaliar o papel da suplementação de vitamina D na prevenção de pneumonia, TB, diarreia e malária em crianças menores de cinco anos de idade. Isso inclui países de renda alta, média e baixa.	<p>Não é possível saber se a suplementação de vitamina D impacta na mortalidade por todas as causas, porque esse resultado foi insuficiente devido a poucos eventos (RR 1,43, IC 95% 0,54 a 3,74).</p> <p>Para pneumonia, episódios de primeiro ou único episódio de pneumonia 'confirmado radiologicamente' foram pouco diferentes no grupo suplementado e não suplementado (RR = 1,06, IC 95% 0,89 a 1,26) e da mesma forma para crianças com pneumonia confirmada ou não confirmada (RR 0,95, IC 95% 0,87 a 1,04). Nesses dois ensaios não houve diferenças óbvias entre crianças suplementadas e não suplementadas em relação aos episódios de diarreia.</p>	

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Yakoob e cols. ²¹	n = 3.198	Avaliar o papel da suplementação de vitamina D na prevenção de pneumonia, TB, diarreia e malária em crianças menores de cinco anos de idade. Isso inclui países de renda alta, média e baixa.	<p>No grande estudo único do Afeganistão, os autores do estudo relataram que a suplementação de vitamina D foi associada a um aumento nos episódios repetidos de pneumonia confirmados por radiografia de tórax (RR 1,69, IC 95% 1,28 a 2,21), mas não refletido no resultado de pneumonia confirmada ou não confirmada (RR 1,06, IC 95% 1,00 a 1,13).</p> <p>Para internação hospitalar medida em um pequeno estudo, não houve diferença detectada (RR 0,86, IC 95% 0,20 a 3,62).</p> <p>As concentrações séricas médias de vitamina D foram maiores em crianças suplementadas em comparação com as não suplementadas no final da suplementação (DM 7,72 ng/mL, IC 95% 0,50 a 14,93).</p>	Evidências de um grande estudo não demonstraram benefício da suplementação de vitamina D na incidência de pneumonia ou diarreia em crianças menores de cinco anos. Até onde sabemos, estudos que avaliaram a suplementação para prevenir outras infecções, incluindo tuberculose e malária, não foram realizados.
Winzenberg e cols. ²²	n = 884	Para determinar a eficácia da suplementação de vitamina D para melhorar a DMO em crianças, se algum efeito varia de acordo com sexo, idade ou estágio puberal, tipo ou dose de vitamina D administrada ou status basal de vitamina D e se os efeitos persistem após a interrupção da suplementação.	A suplementação de vitamina D não teve efeitos estatisticamente significativos no conteúdo mineral ósseo total do corpo, na DMO do quadril ou no antebraço. Houve uma tendência a um pequeno efeito na DMO da coluna lombar (SMD 0,15, IC 95% -0,01 a 0,31, P = 0,07). Não houve diferenças nos efeitos entre os estudos de vitamina D sérica alta e baixa em qualquer local, embora houvesse uma tendência a um efeito maior com baixa vitamina D para o DMO total do corpo (P = 0,09 para diferença). Em estudos de baixa vitamina D sérica, os efeitos significativos na DMO total do corpo e DMO da coluna lombar foram aproximadamente equivalentes a uma mudança de 2,6% e 1,7% a mais em relação à linha de base no grupo suplementado.	Esses resultados não suportam a suplementação de vitamina D para melhorar a densidade óssea em crianças saudáveis com níveis normais de vitamina D, mas sugerem que a suplementação de crianças deficientes pode ser clinicamente útil. Mais ECRs em crianças deficientes são necessários para confirmação.
Homik e cols. ²³	n = 274	Avaliar os efeitos do cálcio e da vitamina D em comparação com o cálcio isolado ou placebo na prevenção da perda óssea em pacientes em uso de corticosteroides sistêmicos	A análise foi realizada dois anos após o início da suplementação do cálcio e da vitamina D. Houve uma DM ponderada significativa (SMD) entre os grupos de tratamento e controle na DMO lombar (SMD 2,6 (95% CI 0,7, 4,5) e radial (SMD 2,5 (IC 95% 0,6, 4,4) As outras medidas de desfecho (massa óssea do colo do fêmur, incidência de fratura, marcadores bioquímicos de reabsorção óssea) não foram significativamente diferentes.	Houve uma prevenção clínica e estatisticamente significativa da perda óssea na coluna lombar e no antebraço com vitamina D e cálcio em pacientes tratados com corticosteroides. Devido à baixa toxicidade e custo, todos os pacientes que iniciam o tratamento com corticosteroides devem receber terapia profilática com cálcio e vitamina D.

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Palmer e cols. ²⁴	n = 2.773	Avaliar os efeitos dos compostos de vitamina D nos resultados clínicos, bioquímicos e ósseos em pessoas com DRC e em diálise.	<p>Nenhuma formulação, via ou horário de administração foi associado a riscos alterados de morte, dor óssea ou paratireoidectomia. A marcada heterogeneidade no relato dos resultados resultou em poucos dados disponíveis para metanálise formal. Em comparação com o placebo, os compostos de vitamina D diminuíram o PTH sérico à custa do aumento do fósforo sérico. As tendências para hipercalcemia aumentada e cálcio sérico não atingiram significância estatística, mas podem ser clinicamente relevantes. Novos compostos de vitamina D (paricalcitol, maxacalcitol, doxercalciferol) reduziram o PTH em comparação com o placebo, com riscos aumentados de hipercalcemia, embora dados inadequados estivessem disponíveis para fósforo sérico. A vitamina D intravenosa pode diminuir o PTH em comparação com o tratamento oral e estar associada a níveis séricos mais baixos de fósforo e cálcio, embora as limitações nos estudos disponíveis impeçam uma declaração conclusiva da eficácia do tratamento. Poucos estudos estavam disponíveis para administração intermitente <i>versus</i> diária e intraperitoneal <i>versus</i> oral ou estudos comparativos diretos de compostos de vitamina D mais novos <i>versus</i> estabelecidos.</p>	Os compostos de vitamina D suprimem o PTH em pessoas com DRC e que requerem diálise, embora o tratamento esteja associado a elevações clínicas de fósforo e cálcio séricos. Todos os estudos foram inadequadamente desenvolvidos para avaliar o efeito da vitamina D nos resultados clínicos e, até que tais estudos sejam conduzidos, a importância relativa das alterações no PTH sérico, fósforo e cálcio resultantes da terapia com vitamina D permanecem desconhecidas. Dados observacionais mostrando compostos de vitamina D podem estar associados a uma melhor sobrevida em DRC precisam ser confirmados ou refutados em ECRs especificamente projetados.
Palmer e cols. ²⁵	n = 894	Avaliar a eficácia da terapia com vitamina D em desfechos bioquímicos, ósseos, cardiovasculares e de mortalidade em pessoas com DRC e que não necessitam de diálise.	Os compostos de vitamina D reduziram significativamente o PTH sérico (4 estudos, 153 pacientes: DM -49,34 pg/mL, 95% CI -85,70 a -12,97 (-5,6 pmol/L, 95% CI -9,77 a -1,48)) e foram mais prováveis reduzir o PTH sérico > 30% do valor basal (264 pacientes: RR 7,87, IC 95% 4,87 a 12,73). O tratamento com vitamina D foi associado ao aumento do fósforo sérico no final do tratamento (3 estudos, 140 pacientes: DM 0,37 mg/dL, 95% CI 0,09, 0,66 (0,12 mmol/L, 95% IC 0,03, 0,21)) e cálcio sérico (5 estudos, 184 pacientes: DM 0,20 mg/dL, 95% IC 0,17 a 0,23 (0,05 mmol/L, 95% IC 0,04 a 0,06)). Poucos dados estavam disponíveis comparando a administração intermitente com a diária de vitamina D, ou outros esquemas de dosagem.	Não há dados suficientes para determinar o efeito dos compostos de vitamina D na mortalidade e nos desfechos cardiovasculares em pessoas com DRC que não necessitam de diálise. Embora os compostos de vitamina D reduzam o PTH sérico (49,3 pg/mL (5,6 pmol/L)) em comparação com o placebo, os benefícios clínicos relativos da redução do PTH <i>versus</i> aumentos relacionados ao tratamento no fósforo e cálcio séricos ainda precisam ser compreendidos
Das e cols. ²⁶	n = 1.601 crianças (631 com pneumonia e 970 com pneumonia grave ou muito grave)	Avaliar a eficácia e a segurança da suplementação de vitamina D como adjuvante dos antibióticos no tratamento da pneumonia aguda infantil.	<p>A vitamina D provavelmente tem pouco ou nenhum efeito no tempo de resolução da doença aguda (DM -1,28 horas, IC 95% -5,47 a 2,91). Não se sabe se a vitamina D tem efeito na duração da hospitalização (DM 4,96 horas, IC 95% -8,28 a 18,21). Não se sabe se a vitamina D tem efeito na taxa de mortalidade (RR 0,69, IC 95% 0,44 a 1,07; 3 ensaios). Os ensaios não relataram eventos adversos importantes.</p> <p>De acordo com os critérios do GRADE, a evidência foi de certeza muito baixa a moderada para todos os resultados, devido a sérias limitações do estudo, inconsistência, caráter indireto e imprecisão.</p>	Com base nas evidências disponíveis, não há certeza se a suplementação de vitamina D tem efeitos importantes sobre os resultados da pneumonia aguda quando usada como adjuvante dos antibióticos. Os ensaios não relataram eventos adversos importantes. A incerteza nas evidências se deve à imprecisão, risco de viés, inconsistência e caráter indireto.

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Objetivos/ Intervenção	Resultados	Conclusão
Huey e cols. ²⁷	n = 12.122	Avaliar os efeitos da suplementação oral de vitamina D no crescimento linear e outros resultados de saúde entre bebês e crianças menores de cinco anos de idade.	<p>Em termos de eventos adversos, a suplementação de vitamina D provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença no desenvolvimento de hipercaleiúria em comparação ao placebo (RR 2,03, IC 95% 0,28 a 14,67). É incerto se a suplementação de vitamina D afeta a ocorrência de hipercalemia, pois a certeza da evidência foi muito baixa (RR 0,82, IC 95% 0,35 a 1,90).</p> <p>Em comparação com uma dose mais baixa de vitamina D (100 a 1.000 UI diariamente; ou até 300.000 UI em bolo), a suplementação de vitamina D com dose mais alta (200 a 6.000 UI diariamente; ou até 600.000 UI em bolos) pode ter pouco ou nenhum efeito no crescimento linear, mas há certeza sobre esse resultado (DM 1,00, 95% CI -2,22 a 0,21), e pode fazer pouca ou nenhuma diferença em L/HAZ (DM 0,40, 95% CI -0,06 a 0,86). Nenhum estudo avaliou o déficit de estatura.</p> <p>Com relação aos eventos adversos, a suplementação de vitamina D com doses mais altas pode fazer pouca ou nenhuma diferença no desenvolvimento de hipercaleiúria (RR 1,16, IC 95% 1,00 a 1,35) ou na hipercalemia (RR 1,39, 95% CI 0,89 a 2,18) em comparação com a suplementação de vitamina D em doses mais baixas.</p> <p>Suplementação com uma dose mais alta de vitamina D (400 a 2.000 UI por dia, ou até 300.000 UI em bolo) mais micronutrientes, em comparação com uma dose menor (200 a 2.000 UI por dia, ou até 90.000 UI em bolo) de vitamina D com os mesmos micronutrientes, pode fazer pouca ou nenhuma diferença no crescimento linear (DM 0,60, 95% IC -3,33 a 4,53).</p> <p>Em termos de eventos adversos, a suplementação de vitamina D com dose mais alta com micronutrientes, em comparação com a vitamina D com dose mais baixa com os mesmos micronutrientes, pode fazer pouca ou nenhuma diferença no desenvolvimento de hipercaleiúria (RR 1,00, IC 95% 0,06 a 15,48) e provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença no desenvolvimento de hipercalemia (RR 1,00, IC 95% 0,90, 1,11).</p>	Evidências sugerem que a suplementação oral de vitamina D pode resultar em pouca ou nenhuma diferença no crescimento linear, retardo de crescimento, hipercaleiúria ou hipercalemia, em comparação com placebo ou nenhuma intervenção, mas pode resultar em um leve aumento no escore z de comprimento/altura para a idade. Além disso, as evidências sugerem que, em comparação com doses mais baixas de vitamina D, com ou sem micronutrientes, a suplementação de vitamina D pode resultar em pouca ou nenhuma diferença no crescimento linear, retardo de crescimento, hipercaleiúria ou hipercalemia. Tamanhos de amostra pequenos, heterogeneidade substancial em termos de população e parâmetros de intervenção e alto risco de viés em muitos dos estudos incluídos limitam a capacidade de confirmar com certeza os efeitos da vitamina D nos resultados. Estudos maiores e bem desenhados de longa duração (vários meses a anos) são recomendados para confirmar se a suplementação oral de vitamina D pode ou não impactar o crescimento linear em crianças menores de cinco anos de idade, tanto entre aquelas que são saudáveis quanto aquelas com infecções ou condições subjacentes e condições de saúde não transmissíveis.

DMO = densidade mineral óssea; COVID-19 = doença do coronavírus; TB = tuberculose; DRC = doença renal crônica; DP = desvio-padrão; DM = diferença das médias; SMD = diferença padronizada das médias (*standardized mean difference*); IC 95% = intervalo de confiança de 95%; RR = risco relativo; OR = razão de chances (*odds ratio*); PTH = paratormônio; QVRS = qualidade de vida relacionada à saúde; RD = diferença de risco; RM = ressonância magnética; TSA = análise sequencial de ensaio (*trial sequential analysis*); PedsQL = Inventário Pediátrico de Qualidade de Vida (*Pediatric Quality of Life Inventory*); 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; BMC = conteúdo mineral ósseo (*bone mineral content*); GRADE = Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*); ECRs = ensaios clínicos randomizados.

Com relação à segurança, parece que a suplementação de vitamina D é uma intervenção segura durante a gravidez.

Straube e cols.¹² avaliaram a suplementação de vitamina D para dor crônica e nenhum benefício foi encontrado.

Os efeitos da vitamina D para doenças hepáticas crônicas foram avaliados por Bjelakovic e cols.¹³ Os autores destacaram que pode haver aumento ou redução da mortalidade por todas as causas, incluindo as relacionadas ao fígado, mas há

falta de dados sobre morbidade relacionada especificamente ao fígado, sendo necessários novos estudos primários.

Bjelakovic e cols.¹⁴ avaliaram os efeitos da suplementação da vitamina D para prevenção do câncer e consideraram que não há evidências consistentes de que a suplementação de vitamina D reduza ou aumente a ocorrência de câncer em mulheres, predominantemente idosas, que vivem na comunidade.

Os benefícios e danos da suplementação de cálcio e vitamina D, isoladamente ou em combinação, para aumentar a densidade mineral óssea (DMO), reduzir fraturas e relatar os potenciais eventos adversos, foram avaliados por Méndez-Sánchez e cols.¹⁵ mas os resultados não suportam o uso isolado ou combinado de suplementação de cálcio e vitamina D em mulheres saudáveis na pré-menopausa como intervenção de saúde pública para melhorar a DMO no quadril ou na coluna lombar, sendo improvável haver benefício para a prevenção de fraturas (vertebrais e não vertebrais).

Bjelakovic e cols.¹⁶ avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D na prevenção da mortalidade de adultos saudáveis e em fase estável de doenças. Os autores destacaram que a vitamina D3 parece diminuir a mortalidade em idosos que vivem de forma independente ou em instituições. A vitamina D2, alfacalcidol e calcitriol não tiveram efeitos benéficos estatisticamente significativos na redução da mortalidade. A vitamina D3 combinada com o cálcio aumentou a nefrolitíase. O alfacalcidol e o calcitriol aumentaram a hipercalemia, mas outros estudos randomizados controlados por placebo são necessários.

Os efeitos da vitamina D, do cálcio, ou uma combinação de vitamina D e cálcio, para o tratamento do raquitismo nutricional em crianças foram avaliados por Chibuzor e cols.¹⁷ Houve evidências de baixa certeza de que a vitamina D associada ao cálcio ou o cálcio isolado melhoram o reparo em crianças com raquitismo nutricional em comparação com a vitamina D isolada. Não é possível concluir sobre os efeitos das intervenções em eventos adversos ou morbidade (fraturas).

Avenell e cols.¹⁸ avaliaram a ação da vitamina D na prevenção de fraturas em mulheres na pós-menopausa e em homens idosos. Entretanto, é improvável que a vitamina D evite fraturas nas doses e formulações testadas até agora em pessoas idosas.

Stroehlein e cols.¹⁹ avaliaram os efeitos da vitamina D para tratamento da COVID-19 e não houve evidência de efetividade, destacando-se a substancial heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos primários incluídos.

Tan e cols.²⁰ avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D para lactentes, ou mães lactantes, na deficiência de vitamina D, densidade óssea e crescimento em lactentes a termo saudáveis e amamentados. Os autores não encontraram

evidências suficientes para avaliar seu efeito na deficiência de vitamina D e na saúde óssea. Entretanto, para bebês de alto risco, a suplementação materna de vitamina D reduziu a deficiência, não havendo evidências suficientes para determinar um efeito na saúde óssea.

Yakoob e cols.²¹ avaliaram o papel da suplementação de vitamina D na prevenção de pneumonia, tuberculose, diarreia e malária em crianças menores de cinco anos de idade. Todavia, não houve benefício na redução da incidência de pneumonia ou diarreia em crianças menores de cinco anos. Estudos para avaliação de prevenção de outras infecções, incluindo tuberculose e malária, não foram realizados.

Winzenberg e cols.²² investigaram a eficácia da suplementação de vitamina D para melhorar a DMO em crianças, se algum efeito varia de acordo com sexo, idade ou estágio puberal, tipo ou dose de vitamina D administrada ou status basal de vitamina D e se os efeitos persistem após a interrupção da suplementação. Os autores destacaram que não há suporte que sustente a suplementação de vitamina D para melhorar a densidade óssea em crianças saudáveis com níveis normais de vitamina D, mas a suplementação de crianças deficientes pode ser clinicamente útil. São necessários mais ensaios clínicos para melhor evidência.

Homik e cols.²³ avaliaram os efeitos do cálcio e da vitamina D na prevenção da perda óssea em pacientes em uso de corticosteroides sistêmicos. Houve prevenção clínica da perda óssea na coluna lombar e no antebraço com vitamina D e cálcio em pacientes tratados com corticosteroides.

Palmer e cols.²⁴ avaliaram os efeitos dos compostos de vitamina D nos resultados clínicos, bioquímicos e ósseos em pessoas com doença renal crônica (DRC) e em diálise. Destacaram que os compostos de vitamina D suprimem o paratormônio em pessoas com DRC e que requerem diálise, embora o tratamento esteja associado a elevações clínicas de fósforo e cálcio séricos.

Palmer e cols.²⁵ avaliaram a eficácia da terapia com vitamina D em desfechos bioquímicos, ósseos, cardiovasculares e de mortalidade em pessoas com DRC e que não necessitavam de diálise, mas não encontraram dados suficientes para determinar efetividade na redução de mortalidade e nos desfechos.

A avaliação da eficácia e a segurança da suplementação de vitamina D como adjuvante dos antibióticos no tratamento da pneumonia aguda infantil não evidenciou que sua suplementação tem efeitos importantes sobre os resultados da pneumonia.²⁶

Huey e cols.²⁷ avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D no crescimento e outros resultados de saúde entre bebês e crianças menores de cinco anos de idade, mas não houve evidências de diferença no crescimento linear, retardo de crescimento, hipercalemia ou hipercalemia.

No contexto, as informações atuais disponíveis nas revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane sobre a suplementação da vitamina D, em geral, não vislumbram benefícios ou malefícios do uso dessa vitamina. Embora pareça haver alguns benefícios para gestantes e recém-nascidos de mães que receberam a vitamina D na gestação, os resultados não são robustos e carecem de melhor evidência. Há evidências limitadas de que a vitamina D associada ao cálcio reduza o risco de fraturas em idosos. Diante desses achados, recomenda-se a realização de novos ensaios clínicos de qualidade metodológica e atenção dos pesquisadores quanto ao relato de resultados desses estudos primários, sugerindo-se a utilização do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para as devidas descrições dos achados desses estudos.

CONCLUSÃO

Há muitas intervenções avaliadas em revisões sistemáticas pela Cochrane no que tange à suplementação de vitamina D. A maioria dos estudos não mostra benefícios ou malefícios dessa suplementação. Entretanto, parece haver alguns benefícios relativos à suplementação dessa vitamina na gestação, tanto para redução de riscos relacionados à gestação, como para benefícios ao recém-nascido, bem como na prevenção de fraturas em idosos, quando associada à suplementação de cálcio, mas é necessário ressaltar que não há robustez dos resultados e o nível de evidência é limitado, sendo sugerida a realização de novos ensaios clínicos, com padronização e análise de subgrupos, sendo que os pesquisadores podem seguir as recomendações do CONSORT Statement para relato dos resultados desses estudos.

REFERÊNCIAS

1. Sparks AM, Johnston SE, Handel I, et al. Vitamin D status is heritable and under environment-dependent selection in the wild. *Mol Ecol*. 2022;31(18):4607-21. PMID: 34888965; <https://doi.org/10.1111/mec.16318>.
2. Zelzer S, Prüller F, Curcic P, et al. Vitamin D Metabolites and Clinical Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021;13(7):2129. PMID: 34206219; <https://doi.org/10.3390/nu13072129>. PMID: PMC8308267.
3. Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, Tangpricha V. Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. *Endocr Pract*. 2009;15(2):95-103. PMID: 19342361; <https://doi.org/10.4158/EP.15.2.95>.
4. Sparks AM, Johnston SE, Handel I, et al. Vitamin D status is heritable and under environment-dependent selection in the wild. *Mol Ecol*. 2022;31(18):4607-21. PMID: 34888965; <https://doi.org/10.1111/mec.16318>.
5. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4673. Erratum in: *BMJ*. 2020;370:m2329. PMID: 31405892; <https://doi.org/10.1136/bmj.l4673>.
6. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD011511. PMID: 36744416; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub3>.
7. Soe HHK, Abas AB, Than NN, et al. Vitamin D supplementation for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD010858. PMID: 32462740; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010858.pub3>.
8. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5(5):CD007298. PMID: 24823922; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007298.pub4>.
9. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD008422. PMID: 30246874; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub3>.
10. Palacios C, Kostjuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD008873. PMID: 31348529; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4>.
11. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD013446. PMID: 31581312; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013446>.
12. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD007771. PMID: 25946084; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007771.pub3>.
13. Bjelakovic M, Nikolova D, Bjelakovic G, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD011564. PMID: 34431511; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011564.pub3>.
14. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(6):CD007469. PMID: 24953955; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007469.pub2>.
15. Méndez-Sánchez L, Clark P, Winzenberg TM, et al. Calcium and vitamin D for increasing bone mineral density in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD012664. PMID: 36705288; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012664.pub2>.
16. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD007470. PMID: 24414552; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>.
17. Chibuzor MT, Graham-Kalio D, Osaji JO, Meremikwu MM. Vitamin D, calcium or a combination of vitamin D and calcium

- for the treatment of nutritional rickets in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD012581. PMID: 32303107; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012581.pub2>.
18. Avenell A, Mak JCS, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD000227. PMID: 24729336; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4>.
 19. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD015043. PMID: 34029377; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015043>.
 20. Tan ML, Abrams SA, Osborn DA. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD013046. PMID: 33305822; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013046.pub2>.
 21. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD008824. PMID: 27826955; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008824.pub2>.
 22. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD006944. PMID: 20927753; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006944.pub2>.
 23. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2):CD000952. PMID: 10796394; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000952>.
 24. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005633. PMID: 19821349; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005633.pub2>.
 25. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD008175. PMID: 19821446; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008175>.
 26. Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1(1):CD011597. PMID: 36633175; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011597.pub3>.
 27. Huey SL, Acharya N, Silver A, et al. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD012875. PMID: 33305842; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012875.pub2>.