

## Efeitos da suplementação de vitamina D em adultos com HIV – revisão da literatura

### *Effects of vitamin D supplementation in adults with HIV – literature review*

Monique da Silva Monção<sup>1</sup>, Juliana Lauar Gonçalves<sup>1</sup>, Patricia Dias de Brito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI/Fiocruz

E-mail: Patricia Dias de Brito – [didibrito@yahoo.com.br](mailto:didibrito@yahoo.com.br)

#### Resumo

**Objetivo:** Revisar na literatura científica os efeitos da suplementação de vitamina D em adultos com HIV, buscando colaborar com o aperfeiçoamento da prática clínica de profissionais da saúde. **Método:** Foi realizado levantamento de publicações científicas na biblioteca eletrônica Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), pesquisadas por meio dos descritores “HIV”, “suplementação”, “vitamina D”, nos idiomas inglês e português, no período de 2007 a 2019, que elucidassem os efeitos da suplementação de vitamina D em jovens e adultos com HIV. **Resultados:** Após aplicação dos critérios de exclusão e leitura dos títulos e resumos, foram incluídos nesta revisão oito ensaios clínicos. Os protocolos descreveram doses diárias, semanais ou mensais, equivalentes a faixa de 600UI a 7.000UI/dia. Além do efeito sobre a concentração sérica da vitamina, os estudos avaliaram desfechos clínicos da evolução da doença (carga viral e contagem de linfócitos), de saúde óssea e de saúde cardiovascular, sendo discutidos de acordo com estas categorias. **Conclusão:** Os estudos apontaram que a suplementação de vitamina D mostrou-se segura e eficaz em adultos com HIV, oferecendo efeitos positivos quanto à manutenção das concentrações de vitamina D sérica e resolução da deficiência. A suplementação de vitamina D não melhorou parâmetros clínicos da doença (carga viral e contagem de linfócitos) nem antropométricos. Foram observados resultados positivos em relação à saúde óssea e à saúde cardiovascular, mas que precisam ser mais estudados devido aos fatores interferentes nestes desfechos.

**Palavras-chave:** HIV. Suplementação. Vitamina D.

#### Abstract

*Objective:* The objective of this work was to review in the scientific literature the effects of vitamin D supplementation on PLHIV, in order to collaborate with the improvement of the clinical practice of health professionals. *Methods:* We carried out a survey of scientific publications in the Electronic Health Library electronic database, searched through the descriptors “HIV”, “supplementation”, “vitamin D”, presented in the English and Portuguese languages, correlated from 2007 to 2019, to elucidate the effects of vitamin D supplementation on young adults and adults with HIV. *Results:* After applying the exclusion criteria and reading the titles and abstracts, eight clinical trials were included in this review. The protocols described daily, weekly or monthly doses equivalent to 600 IU to 7,000 IU/day. In addition to the effect on serum vitamin concentration, the studies evaluated clinical

*outcomes of disease progression (viral load and lymphocyte count), bone health and cardiovascular health outcomes, discussed according to these categories. Conclusion: Studies indicated that vitamin D supplementation was safe and effective in adults with HIV, providing positive effects in maintaining serum vitamin D levels and deficiency resolution. Vitamin D supplementation did not improve clinical parameters of the disease (viral load and lymphocyte count) nor anthropometric measures. Positive results regarding bone health and cardiovascular health were observed, but they need to be further studied due to the interfering factors in these outcomes.*

**Keywords:** HIV. Supplementation. Vitamin D.

## INTRODUÇÃO

Desde os primeiros estágios da infecção pelo HIV a deficiência de micronutrientes, em decorrência do hipercatabolismo e das disfunções metabólicas, pode estar presente e potencializar a perda acentuada de peso e de massa muscular, aumentando a incidência de complicações e infecções oportunistas, contribuindo assim para o agravamento da AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)<sup>1,2</sup>.

Baixas concentrações de micronutrientes estão associadas ao aumento do risco de progressão e mortalidade das PVHIV. A suplementação de vitaminas e minerais pode retardar a progressão do vírus HIV e reduzir a mortalidade de indivíduos que não estão recebendo TARV altamente eficaz, promovendo benefícios vasculares e clínicos, como a redução da toxicidade mitocondrial, estresse oxidativo e melhora na reconstituição imunológica<sup>3,4</sup>.

Com o desenvolvimento de novos antirretrovirais e maior acesso ao tratamento, ficou mais fácil controlar a doença e normalizar os níveis séricos de micronutrientes, dentre outros motivos por melhorar o apetite e aumentar a ingestão alimentar, mas nem sempre suficiente para corrigir a deficiência<sup>4,5</sup>.

Apesar de não existir na literatura um consenso sobre a recomendação específica de micronutrientes para pessoas vivendo com o HIV/AIDS (PVHIV), a fim de minimizar o risco de carências e de suas eventuais consequências, estudos demonstram a necessidade de suplementar multivitamínicos e minerais de 100 a 200% das recomendações citadas na RDA (*Recommended Dietary Allowances*)<sup>6,7</sup>.

Segundo o *International Life Sciences Institute do Brasil*<sup>8</sup>, dentre os micronutrientes, a vitamina D vem recebendo recentemente destaque na literatura, por suas diversas funções metabólicas, tais como: homeostase do cálcio, sendo de extrema

importância para o desenvolvimento dos sistemas esquelético (crescimento ósseo e densidade óssea) e nervoso; utilização eficiente do fósforo no organismo; proliferação e diferenciação celular; ação na modulação do sistema imune, devido à presença de seu receptor VDR em diferentes células do sistema (linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas), atuando no aumento da imunidade inata e conseqüentemente a uma regulação da imunidade adquirida; e participação da função neuromuscular (força muscular e equilíbrio).

Atualmente, o Institute of Medicine<sup>9</sup> recomenda que as concentrações de 25-hidroxi vitamina D devem ser mantidas acima de 20µg/L para otimizar a saúde óssea em indivíduos saudáveis. Todavia, este ponto de corte ainda é discutido em populações de risco, tais como PVHIV.

Quando comparadas à população geral, as PVHIV estão em maior risco para deficiência de vitamina D<sup>5, 10</sup>. Tanto o HIV quanto os antirretrovirais (TARV) podem contribuir para este fenômeno, uma vez que têm uma influência considerável sobre os mecanismos fundamentais do *turnover* ósseo, como o metabolismo da vitamina D, a função renal e a homeostase de fosfato, interferindo no processo de remodelação óssea<sup>11</sup>. Portanto, PVHIV mostram possuir um maior risco de redução da densidade mineral óssea e conseqüentemente, contribuindo para o aparecimento de osteopenia, osteoporose e osteonecrose, e para o aumento da incidência de fraturas<sup>12</sup>.

A hipovitaminose D em PVHIV não é rara, vide uso de filtro solar, TARV e presença de sobrepeso e obesidade, os quais são considerados fatores de risco. O sobrepeso e obesidade estão relacionados à hipovitaminose devido ao sequestro de vitamina D no tecido adiposo, que reduz sua biodisponibilidade, assim como a menor exposição solar<sup>13</sup>. Estudos observacionais indicam que em PVHIV, baixos níveis de vitamina D podem aumentar o risco de mortalidade, tuberculose pulmonar e a progressão da doença<sup>14</sup>.

Apesar dos estudos mostrarem um potencial papel protetivo<sup>15, 16</sup>, e de existirem recomendações para suplementação da vitamina D em PVHIV<sup>17</sup>, a estratégia ainda parece incerta e não há consenso sobre esta prática. Este trabalho teve como objetivo revisar na literatura científica os efeitos da suplementação de vitamina D em jovens e adultos vivendo com HIV, buscando colaborar com o aperfeiçoamento da prática clínica de profissionais da saúde.

## MÉTODO

O estudo proposto é uma revisão integrativa de literatura, método utilizado para análise de forma ampla, promovendo um embasamento teórico sólido, que pode contribuir para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, além de ressaltar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com novos estudos.

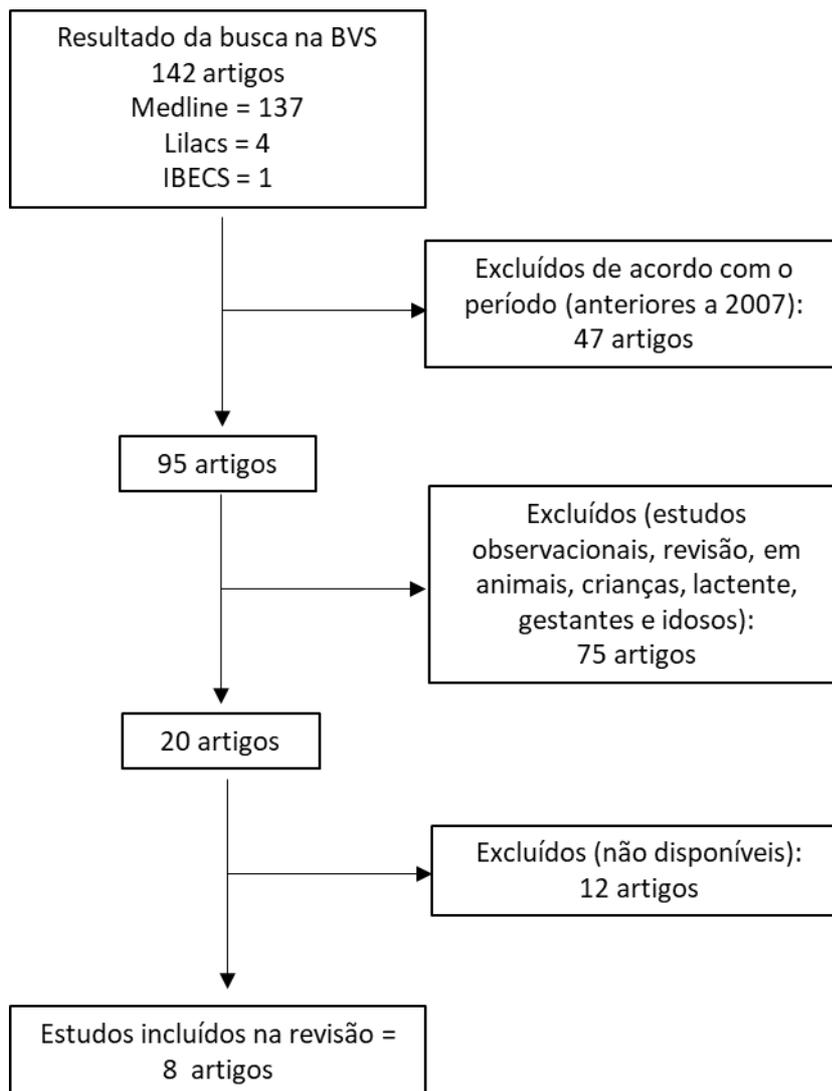
Foi realizada uma busca eletrônica de publicações científicas na biblioteca eletrônica Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio dos descritores “HIV & suplementação & vitamina D” e “*HIV & supplementation & vitamin D*”, apresentados nos idiomas inglês e português, limitando os resultados ao período de 2007 a 2019. A questão norteadora da pesquisa foi: elucidar os efeitos da suplementação de vitamina D em jovens e adultos vivendo com HIV.

A triagem se iniciou após a identificação dos artigos que contemplavam os descritores selecionados e que atendiam aos critérios de inclusão. Em seguida, foi realizada uma leitura seletiva dos artigos, partindo inicialmente da leitura dos títulos e resumos, para posterior análise exploratória, analítica e interpretativa dos artigos na íntegra, com a finalidade de tecer algumas considerações acerca do objeto de estudo desta pesquisa, a fim de compor esta revisão

## RESULTADOS

Inicialmente, através da utilização dos termos descritos na BVS, foram obtidos como resultado 142 artigos, nas seguintes bases de dados: Medline (n=137), Lilacs (n=4), IBECs (=1). Ao fazer um corte para o período pretendido (publicações de 2007 a 2019), restaram 95 artigos. Para garantir a discussão das evidências científicas acerca dos efeitos da suplementação, foram excluídos estudos observacionais, artigos de revisão e estudos em animais. Assim como foram excluídos estudos em outras fases da vida (recém-nascidos, crianças, lactentes, gestantes, idosos), em que outros fatores fisiológicos também interferem no metabolismo de vitamina D. Dos 20 ensaios clínicos, doze não estavam disponíveis para leitura na íntegra (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma da busca bibliográfica.



Desta forma, foram incluídos oito ensaios clínicos para composição desta obra, os quais foram organizados e descritos conforme autor, ano, objetivo, método e principais resultados (Quadro 1). Todos foram publicados em língua inglesa, em revistas científicas internacionais.

**Quadro 1** - Descrição dos artigos de acordo com autor, ano, objetivo, método e principais resultados.

Estudo	Objetivo	Método	Principais resultados
Noe et al., 2017 (18)	Avaliar a eficácia e a segurança da suplementação de vitamina D em PVHIV	243 PVHIV com vitamina D sérica < 30µg/L receberam 20.000UI semanalmente	78% dos pacientes com vitamina D sérica < 20µg/L alcançaram níveis > 20µg/L; 42% dos pacientes com vitamina D sérica < 20µg/L alcançaram níveis > 30µg/L

*Continua*

Continuação do quadro 1

Estudo	Objetivo	Método	Principais resultados
Rovner et al., 2016 (19)	Determinar o impacto da suplementação de vitamina D sobre a composição corporal e densidade óssea, estrutura e força em jovens com HIV	58 PVHIV, sendo 28 randomizados para placebo e 30 para suplementação diária de 7.000 UI, durante 12 meses	Após 12 meses, o grupo suplementado apresentou aumento significativo dos níveis séricos de vitamina D. Não houve diferença nos desfechos de composição corpórea ou óssea
Eckard et al., 2017 (20)	Investigar alterações nos metabólitos da vitamina D e na proteína de ligação (VDBP) após suplementação com colecalciferol em PVHIV	100 PVHIV com vitamina D sérica < 30µg/L randomizados para receber 60.000UI ou 120.000UI mensalmente, vs um braço controle recebendo 18.000UI/mês, durante 6 meses. Um estudo paralelo foi realizado com 88 indivíduos saudáveis no grupo controle	Após 6 meses, 82% dos indivíduos dos grupos suplementados tiveram normalização da vitamina D sérica, comparado a 55% do grupo controle (p=0.01). Não houve diferença entre os grupos para os metabólitos séricos basais e de vitamina D na urina ou VDBP, com exceção dos níveis séricos de vitamina D que foram maiores no grupo PHIV
Eckard et al., 2017 (21)	Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D sobre a espessura íntima-média da carótida em jovens vivendo com HIV	68 PVHIV com vitamina D sérica < 30µg/L e 54 indivíduos saudáveis randomizados para receber 60.000UI ou 120.000UI mensalmente, vs um braço controle recebendo 18.000UI/mês, durante 24 meses	Após 24 meses de suplementação com 18.000 UI/mês houve diminuição significativa da espessura íntima-média do bulbo carotídeo em comparação a altas doses mensais (60.000UI e 120.000UI) no grupo PVHIV
Eckard et al., 2017 (22)	Investigar os efeitos da suplementação de vitamina D na saúde óssea de PVHIV	102 PHIV com vitamina D sérica < 30µg/L foram randomizados para receber 18.000UI, 60.000UI ou 120.000UI mensalmente, durante 12 meses	Após 12 meses, houve aumento dos níveis séricos de vitamina D em todos os grupos, mas no grupo com 120.000UI, um maior número de indivíduos manteve níveis em faixa adequada. Todos os grupos apresentaram melhora da densidade mineral óssea
Yin et al., 2017 (23)	Verificar a biodisponibilidade de 25-hidroxi vitamina D em negros vivendo com HIV após suplementação de vitamina D e avaliar desfechos ósseos	129 PVHIV (40 negros e 89 não-negros) receberam 4.000UI/dia por 12 meses.	Após 12 meses de suplementação houve aumento dos níveis de 25-hidroxi vitamina D e manutenção na densidade mineral óssea na espinha e quadril, tanto em negros como não-negros
Eckard et al., 2017 (24)	Investigar alterações na ativação do sistema imunológico após 12 meses de suplementação de vitamina D em jovens vivendo com HIV	51 PVHIV com vitamina D sérica < 30µg/L foram randomizados para receber 18.000UI, 60.000UI ou 120.000UI mensalmente, durante 12 meses	Após 12 meses de suplementação houve aumento significativo dos níveis de 25-hidroxi vitamina D, proporcional à dose utilizada e redução dos marcadores de ativação imune
Ashenafi et al., 2019 (25)	Investigar se a suplementação de vitamina D pode trazer efeitos benéficos em pessoas vivendo com HIV virgens de tratamento	173 PVHIV receberam 5000 UI de vitamina D (n = 85) ou placebo (n=88) durante 16 semanas	Houve melhora dos níveis séricos de vitamina D no grupo suplementado. Mas não foram observadas mudanças na carga viral, linfócitos T CD4 ou parâmetros nutricionais

PVHIV: pessoas vivendo com HIV

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nos oito ensaios clínicos analisados apontam que a suplementação de vitamina D ou colecalciferol – com doses entre 600UI a 7.000UI diárias – mostrou-se segura e eficaz, oferecendo efeitos positivos quanto à manutenção das concentrações séricas de vitamina D.

Em relação aos objetivos dos estudos, apenas um deles<sup>18</sup> pretendia avaliar a eficácia e segurança da suplementação de vitamina D em PVHIV através do acompanhamento longitudinal. Os demais avaliaram desfechos clínicos e antropométricos, ou de saúde óssea e metabólica após suplementação, entretanto, em todos os estudos, as doses utilizadas foram consideradas seguras para PVHIV.

Quatro estudos usaram doses fixas de colecalciferol – 4.000UI/dia<sup>20</sup>, 5000UI/dia<sup>22</sup>, 7.000UI/dia<sup>19</sup> e 20.000 UI/semana<sup>18</sup> – e os demais randomizaram os indivíduos entre três doses mensais – 18.000UI, 60.000UI ou 120.000UI<sup>20, 21, 22</sup>. Transformando todas as dosagens para doses diárias, a suplementação variou entre baixa (600UI), moderada (2.000UI) e alta (4.000, 5.000 e 7.000UI). Não houve relato de eventos adversos com nenhuma das doses utilizadas.

Sete estudos usaram randomização entre as doses testadas e um controle, sendo este um placebo<sup>18, 23, 25</sup> ou uma dose padrão mais baixa<sup>20, 21, 22</sup>.

Os pontos de corte de avaliação temporal variaram entre 4 e 24 meses. Mesmo com suplementação pelo menor período, houve aumento dos níveis séricos de vitamina D, com reversão da deficiência na maioria dos indivíduos<sup>20, 25</sup>.

Todos os estudos utilizaram como critério de inclusão a estabilidade do quadro infeccioso. Um estudo<sup>25</sup> incluiu apenas indivíduos virgens de tratamento antirretroviral, mas com quadro clínico estável. Nos demais, os pacientes já estavam em uso, ou iniciando o uso de antirretrovirais. Seis trabalhos incluíram apenas indivíduos com vitamina D sérica menor que 30µg/L. Um estudo estipulou a faixa de vitamina D sérica entre  $\geq 10$  µg/L e  $< 75$  µg/L<sup>23</sup>, entretanto o valor basal médio foi de 24µg/L.

A suplementação foi efetiva para aumentar os valores médios de vitamina D sérica em todos os estudos. Com doses de 20.000UI/semana – aproximadamente 2.800UI/dia – 78% dos pacientes que tinham níveis basais menores que 20µg/L

alcançaram níveis dentro da faixa de 20 a 30µg/L, e 42% alcançaram níveis superiores a 30 µg/L<sup>18</sup>. Resultado semelhante foi obtido com suplementação entre 2.000 e 4.000UI/dia, em que 82% dos indivíduos obtiveram normalização da vitamina D sérica<sup>20</sup>. A suplementação de 5.000 UI de vitamina D aumentou significativamente a concentração sérica da vitamina D, comparado ao placebo, com 4 semanas (33,08 vs 16,72 µg/L, respectivamente), e com 16 semanas (48,16 vs 17,48 µg/L)<sup>26</sup>.

Um estudo<sup>20</sup> investigou alterações nos metabólitos da vitamina D e na proteína de ligação da vitamina D (VDBP) após 6 meses de suplementação e encontraram uma redução na VDPB naqueles indivíduos em uso de efavirenz. Estes mesmos autores em outro estudo<sup>24</sup>, investigaram alterações na ativação do sistema imunológico e marcadores de exaustão após 12 meses de suplementação e observaram redução nestes marcadores.

A partir da leitura e análise dos ensaios clínicos, observou-se que, além dos efeitos sobre a concentração sérica da vitamina D, foram estudados desfechos clínicos, antropométricos e de saúde óssea e saúde cardiovascular, desta forma optou-se por apresentar a discussão de evidências científicas dividida nestas três categorias: suplementação de vitamina D e desfechos de saúde óssea; e suplementação de vitamina D e desfechos de saúde cardiovascular.

### **Suplementação de vitamina D e desfechos clínicos e antropométricos**

Ashenafi e colaboradores<sup>25</sup> avaliaram o efeito da suplementação de 5.000 UI de vitamina D sobre a carga viral do HIV, a contagem dos linfócitos T CD4, o índice de massa corporal (IMC), e a circunferência muscular do braço (CMB), em pessoas com HIV virgens de tratamento antirretroviral.

Os autores identificaram que a maioria dos indivíduos (69,5%) apresentava deficiência de vitamina D, e que 21,3% apresentavam insuficiência. A suplementação aumentou os níveis séricos de vitamina D em comparação ao placebo, mas não houve alteração significativa nos desfechos clínicos e antropométricos. A carga viral manteve-se estável nos dois grupos até 8 semanas após o término da suplementação.

### **Suplementação de vitamina D e desfechos na saúde óssea**

Parâmetros de saúde óssea foram avaliados em três estudos com uso de altas doses, e os resultados tenderam a efeitos positivos, com redução de marcadores de *turnover* ósseo<sup>22</sup> e prevenção de perda de densidade mineral óssea<sup>23</sup>. Um estudo<sup>19</sup> não observou alterações destes parâmetros mesmo com aumento da concentração sérica da vitamina.

Em relação aos resultados positivos, pacientes que utilizaram 3 diferentes doses de vitamina D durante 12 meses<sup>22</sup> obtiveram melhora na densidade mineral óssea; no entanto, apenas o grupo com alta dose (120.000UI/mês) mostrou reduções significativas do *turnover* ósseo. Cabe ressaltar que os participantes não alteraram sua dieta, exposição solar ou rotina de exercício durante o tempo do estudo.

Suplementação com dose de 4.000UI/dia por 12 meses preveniu perda de densidade mineral óssea, mostrando associação positiva entre as concentrações de vitamina D sérica, sua disponibilidade e os desfechos ósseos<sup>23</sup>. Foi observado neste estudo que indivíduos negros apresentaram maior biodisponibilidade de 25-hidroxi vitamina D, e uma tendência à maior densidade mineral óssea, comparados à indivíduos brancos. Tanto em brancos como em negros, a suplementação preveniu perda de densidade mineral óssea, avaliada na coluna e no quadril.

Entretanto, doses de 7.000UI/dia durante 12 meses, apesar de elevarem os níveis séricos de vitamina D, não alteraram o acúmulo mineral ósseo, em comparação ao grupo placebo<sup>19</sup>. Os autores avaliaram composição corporal, densidade óssea, estrutura e força em 58 jovens vivendo com HIV.

### **Suplementação de vitamina D e desfechos na saúde cardiovascular**

O mesmo grupo de pesquisadores que estudou desfechos de saúde óssea após suplementação com três doses de vitamina D, também avaliou o efeito destas doses sobre a espessura das camadas íntima e média da carótida em jovens vivendo com HIV<sup>21</sup>.

A espessura íntima-média (EIM) carotídea é considerada um marcador de aterosclerose subclínica e tem sido associada a eventos cardiovasculares. Baixos níveis de vitamina D sérica estão independentemente associados a maior EIM carotídea em adultos com HIV<sup>26</sup>.

Suplementação com baixas doses de vitamina D (18.000UI/mês), durante 24 meses, reduziram significativamente este parâmetro, em comparação com altas doses

(60.000 UI e 120.000 UI)<sup>21</sup>. A vitamina D atua diretamente no endotélio inibindo a permeabilidade induzida por citocinas pró-inflamatórias, onde estabiliza sua estrutura e função de barreira, seus efeitos imunomoduladores podem explicar o motivo pelo qual a dose baixa diminuiu a EIM carotídea<sup>21</sup>.

Os autores concluíram que a suplementação com doses baixas, consideradas de manutenção, podem exercer um papel protetor contra doenças cardiovasculares nesta população.

## CONCLUSÃO

Através da análise da literatura, que incluiu ensaios clínicos com suplementação de vitamina D em diferentes doses em adultos com HIV, pode-se observar que as doses utilizadas foram seguras e eficazes para aumento da concentração sérica desta vitamina e resolução do quadro de deficiência. A suplementação de vitamina D não melhora parâmetros clínicos da doença (carga viral e contagem de linfócitos) nem antropométricos. Resultados positivos sobre desfechos ósseos ainda não são conclusivos nesta população, pois estes sofrem interferência de outros fatores, tais como idade, metabolização e biodisponibilidade da vitamina, além do uso de antirretrovirais. Desfechos sobre a saúde cardiovascular precisam ser mais extensamente estudados em PVHIV.

## REFERÊNCIAS

1. Mankal PK, Kotler DP. *From Wasting to Obesity, Changes in Nutritional Concerns in HIV/AIDS*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(3):647–63.
2. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
3. Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi WW. *Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy*. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):333–45.
4. Shah KK, Verma R, Oleske JM, Scolpino A, Bogden JD. *Essential trace elements and progression and management of HIV infection*. *Nutr Res* 2019;71:21–29.
5. Shivakoti R, Christian P, Yang WT, Gupte N, Mwelase N, Kanyama C, et al. *Prevalence and risk factors of micronutrient deficiencies pre- and post-antiretroviral therapy (ART) among a diverse multicountry cohort of HIV-infected adults*. *Clin Nutr*. 2016;35(1):183–9.
6. Academy of Nutrition and Dietetics. *Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutrition Intervention and Human Immunodeficiency Virus Infection*. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118:486–498.
7. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral e Associação Brasileira de Nutrologia. *Terapia Nutricional na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida*

- (HIV/AIDS). In: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes, São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2011. p.171-179.
8. International Life Sciences Institute Brasil. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes – Vitamina D. n. 2a, p. 1–24, 2014.
  9. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. 2010.
  10. Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. *High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients*. AIDS Res Hum Retroviruses. 2009; 25 (1):9-14.
  11. Haug C, Müller F, Aukrust P, Froland SS. *Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection: correlation with degree of immune deficiency and survival*. J Infect Dis. 1994; 169:889-893.
  12. Haskelberg H, Carr A, Emery S. *Bone Turnover Markers in HIV Disease*. AIDS Rev. 2011;13(4):240-50.
  13. Canuto JM, Canuto VM, de Lima MH, de Omena AL, Morais TM, Paiva AM, et al. *Risk factors associated with hypovitaminosis D in HIV/aids-infected adults*. Arch Endocrinol Metab. 2015;59(1):34-41.
  14. Sudfeld CR, Manji KP, Duggan CP, Aboud S, Muhihi A, Sando DM, et al. *Effect of maternal vitamin D3 supplementation on maternal health, birth outcomes, and infant growth among HIV-infected Tanzanian pregnant women: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials. 2017;18(1):411.
  15. Alvarez N, Aguilar-Jimenez W, Rugeles MT. *The potential protective role of vitamin D supplementation on HIV-1 infection*. Front Immunol. 2019;10:2291.
  16. Chokuda E, Reynolds C, Das S. *Association of low vitamin D with complications of HIV and AIDS: a literature review*. Infect Disord Drug Targets. 2020;20(2):122-42.
  17. Lerma-Chippirraz E, Güerri-Fernández R, García JV, Mena AG, Grinberg AG, Montero MM, et al. *Validation Protocol of Vitamin D Supplementation in Patients with HIV-Infection*. AIDS Res Treat. 2016;2016:5120831.
  18. Noe S, Heldwein S, Pascucchi R, Oldenbittel C, Wiese C, von Krosigk A, et al. *Cholecalciferol 20 000 IU Once Weekly in HIV-Positive Patients with Low Vitamin D Levels: Result from a Cohort Study*. JIAPAC. 2017;16(4):315-20.
  19. Rovner AJ, Stallings VA, Rutstein R, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. *Effect of high-dose cholecalciferol (vitamin D3) on bone and body composition in children and young adults with HIV infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Osteoporos Int. 2017, 28(1):201-9.
  20. Eckard AR, Thierry-Palmer M, Silvestrov N, Rosebush JC, O'Riordan MA, Daniels JE, et al. *Effects of cholecalciferol supplementation on serum and urinary vitamin D metabolites and binding protein in HIV-infected youth*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;168:38-48.
  21. Eckard AR, Raggi P, O'Riordan MA, Rosebush JC, Labbato D, Chahroudi A, et al., *Effects of vitamin D supplementation on carotid intima-media thickness in HIV-infected youth*. Virulence. 2018;9(1):294-305.
  22. Eckard AR, O'Riordan MA, Rosebush JC, Ruff JH, Chahroudi A, Labbato D, et al. *Effects of Vitamin D Supplementation on Bone Mineral Density and Bone Markers in HIV-Infected Youth*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;76(5):539-46.

23. Yin MT, Chan ES, Brown TT, Tebas P, McComsey GA, Melbourne KM, et al. *Racial differences in calculated bioavailable vitamin D with vitamin D/calcium supplementation*. AIDS. 2017;31(17):2337–44.
24. Eckard AR, O` Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, et al. *Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth*. Antivir Ther. 2018;23(4):315–324.
25. Ashenafi S, Amogne W, Kassa E, Gebreselassie N, Bekele A, Aseffa G, et al., *Daily Nutritional Supplementation with Vitamin D3 and Phenylbutyrate to Treatment-Naïve HIV Patients Tested in a Randomized Placebo-Controlled Trial*. Nutrients. 2019;11(1):133.
26. Choi M, Yamada S, Makishima M. *Dynamic and ligand-selective interactions of vitamin D receptor with retinoid x receptor and cofactors in living cells*. Mol Pharmacol. 2011;80(6):1147–55.

Submissão: 07/08/2019

Aprovação: 05/01/2022