

Suplementação de vitamina D no auxílio ao tratamento de fibrose cística: uma revisão de literatura

Vitamin D supplementation as an aid to the treatment of cystic fibrosis: a literature review

Amanda da Silva SOUSA¹  0000-0002-1505-4832

Lays Arnaud Rosal Lopes RODRIGUES²  0000-0002-6329-8380

Luciana Melo de FARIAS²  0000-0001-5202-6016

Rosana Rodrigues de SOUSA²  0000-0002-7426-2471

Layanne Cristina de Carvalho LAVÔR²  0000-0003-3954-2870

Karoline de Macêdo Gonçalves FROTA²  0000-0002-9202-5672

RESUMO

Esta pesquisa teve como objetivo revisar o efeito da suplementação de vitamina D no auxílio ao tratamento de pacientes com fibrose cística. Foi realizada uma busca nas bases de dados Scopus, PubMed e Science Direct por ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. O Protocolo PRISMA foi utilizado para assegurar a qualidade deste trabalho. A avaliação de risco de viés metodológico foi realizada com base na ferramenta de colaboração Cochrane e na escala de Jadad. A escala de Jadad mostrou

¹ Centro Universitário Uninovafapi, Curso de Nutrição. Teresina, PI, Brasil.

² Universidade Federal do Piauí, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Nutrição. Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, s/n., Ininga, 64049-550, Teresina, PI, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L. C. C. LAVÔR. E-mail: <layannecristina94@gmail.com>.

Como citar este artigo/How to cite this article

Sousa AS, Rodrigues LARL, Farias LM, Lavôr LCC, Frota KMG. Suplementação de vitamina D no auxílio ao tratamento de fibrose cística: uma revisão de literatura. Rev Ciênc Med. 2021;30:e214877. <https://doi.org/10.24220/2318-0897v30e2021a4877>



que 60% dos autores descreveram detalhadamente os critérios metodológicos e os resultados. A ferramenta Cochrane mostrou baixo risco de viés para a maioria dos autores e apenas um foi classificado com alto risco de viés com relação ao cegamento metodológico. Quase 100% dos ensaios mostraram melhorias nos níveis séricos de 2,5 (OH)D e mudanças no processo de inflamação, ação microbiológica e sobrevivência de pacientes. Além disso, mostraram eficácia na intervenção, com melhora nos mecanismos inflamatórios, diminuição da exacerbação pulmonar, regulação da microbiota intestinal e o fortalecimento de protetores antimicrobianos endógenos melhorando os mecanismos de defesa e contribuindo, assim, para o tratamento da doença. Em conclusão, a suplementação de Vitamina D mostrou benefícios para pacientes com fibrose cística, como regulação dos níveis insuficientes de vitamina D, melhora dos sintomas da doença, redução de complicações como a exacerbação pulmonar, além da regulação do processo inflamatório, da disbiose intestinal e dos mecanismos de defesa.

Palavras-chave: Fibrose cística. Terapia. Vitamina D.

ABSTRACT

This research aimed to review the effect of vitamin D supplementation on the treatment of patients with cystic fibrosis. A search for randomized clinical trials controlled by placebo was carried out in the Scopus, PubMed, and Science Direct databases. The PRISMA Protocol was used to ensure the quality of the present work. The methodological Risk of Bias assessment was carried out based on the Cochrane collaboration tool and the Jadad scale. The Jadad scale demonstrated that 60% of the authors describe the methodological and outcome criteria in detail. The Cochrane tool showed a low risk of bias for most authors and only one was classified as having a high risk of bias concerning methodological blinding. Almost 100% of the trials showed improvements in serum levels of 2, 5 (OH) D and changes in the inflammation process, microbiological action, and patient survival. In addition, they showed efficacy in the intervention by improving inflammatory mechanisms, reducing pulmonary exacerbation, regulating the intestinal microbiota, and strengthening endogenous antimicrobial protectors, thus improving defense mechanisms and contributing to the treatment of the disease. In conclusion, vitamin D supplementation showed benefits for patients with cystic fibrosis, such as the regulation of insufficient levels of Vitamin D, mitigation of the symptoms of the disease, reduction of complications like pulmonary exacerbation, and regulation of the inflammatory process, intestinal dysbiosis, and defense mechanisms.

Keywords: Cystic fibrosis. Therapy. Vitamin D.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, multissistêmica, causada pela disfunção do gene regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), o qual atua nos canais de cloro regulando o balanço iônico. Sua deficiência, por consequência, promove distúrbios nas secreções glandulares exócrinas, produzindo mucos espessos e viscosos [1].

De acordo com o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), o número de registros da doença vem crescendo no Brasil [2]. Os maiores percentuais de pacientes com a doença foram encontrados nas regiões Sudeste (48,5%) e no Sul (21,3%). O Nordeste apresentou 17,2% dos registros, ficando em terceiro lugar, sendo que 0,2% foram registrados no Estado do Piauí. Tem-se registro de que cerca de 4.654 pessoas vivem com a doença no país, mas pode haver casos sem diagnóstico e, possivelmente, sem tratamento adequado.

O diagnóstico precoce e a realização do tratamento são importantes no controle e no melhor prognóstico da doença [1]. A fibrose cística, por suas consequências multissistêmicas e crônicas, exige tratamento por toda vida. MacKenzie *et al.* [3] observaram que pacientes nascidos e diagnosticados no ano de 2010 tinham sobrevida média de 37 a 58 anos caso a taxa de mortalidade diminua. Com o diagnóstico precoce da doença acompanhado dos avanços terapêuticos, a expectativa de vida de pacientes com fibrose cística tende a aumentar.

Problemas pulmonares, desnutrição e disfunções gastrointestinais são determinantes no desenvolvimento da FC. Em específico à função pulmonar na doença, os defeitos genéticos, patógenos bacterianos presentes, adesão à medicação, fatores psicossociais e estado nutricional podem agravar a doença. O aparecimento de insuficiência pancreática e a má absorção de gordura podem ocasionar deficiência de vitaminas lipossolúveis como a vitamina D [4,5].

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel de função hormonal que auxilia na absorção gastrointestinal de fósforo e cálcio, bem como no auxílio da deposição desse mineral. Depois de absorvida, a vitamina precisa ser convertida no fígado e nos rins para sua forma ativa, 1,25 diidroxicolecalciferol ou 1,25 (OH)₂D₃ [5,6].

Sua deficiência é comumente associada à má saúde dos ossos, como deformidades, fraturas e diminuição da densidade óssea, podendo evoluir para osteopenia e osteoporose. No entanto, o baixo nível de vitamina D também está relacionado com patologias como hipertensão, diabetes e doenças pulmonares [7].

A inflamação causada pela doença é a principal causa da diminuição da função pulmonar em pacientes com fibrose cística. A administração de vitamina D nesse público já mostrou ter efeitos positivos no fortalecimento do sistema imunológico [8]. Diante disso, este trabalho teve como objetivo revisar o efeito da suplementação de vitamina D no auxílio ao tratamento de pacientes com fibrose cística, contribuindo para a atualização sobre o tema com base em evidências científicas acerca da suplementação na busca de melhorias na qualidade de vida.

MÉTODOS

Foi realizada uma Revisão Sistemática sobre a suplementação de vitamina D em pacientes com fibrose cística. Para a pergunta norteadora foi utilizada a estratégia PICO, que representa a População (P) a ser estudada, a Intervenção (I), Comparação (C) e o Desfecho (O). A questão a ser levantada era se a suplementação de vitamina D, quando comparada ao placebo, auxilia no tratamento de pacientes com fibrose cística. Cada item da estratégia PICO representa um elemento: (P) pacientes com fibrose cística, (I) suplementação de vitamina D, (C) placebo e (O) melhorias na saúde do paciente.

A revisão incluiu todos os artigos publicados até fevereiro de 2021 nas bases de dados PubMed, Scopus, ScienceDirect e Scielo. Foi utilizada na busca de artigos a seguinte combinação de descritores: Vitamin D or 25-Hydroxyvitamin D and therapy and Cystic Fibrosis, registrados no Medical Subject Headings (MeSH).

Foram incluídos artigos originais de ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, que abordassem a suplementação de vitamina D em pacientes com fibrose cística com condições clínicas diferentes, de ambos os sexos e com diferentes idades. Foram excluídos artigos originais duplicados e que apresentavam outro tipo de suplementação além da vitamina D. Os dados coletados foram organizados em tabelas, incluindo nomes de autores, ano de publicação, objetivo da pesquisa, metodologia, resultados e conclusão. A pesquisa foi registrada na Coordenação de Pesquisa do Centro Universitário Uninovafapi com número de processo nº 003/2018.

Para assegurar a qualidade deste trabalho, as buscas nas bases de dados foram realizadas por mais de uma pessoa. Além disso, foi utilizado o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse* – Prisma: *the PRISMA statement* [9]. Para a análise quantitativa de risco de viés metodológico foi

utilizada a Escala de Jadad, que classifica os artigos de zero a cinco pontos a partir de critérios metodológicos e adequação de resultados, e também foi utilizada a ferramenta de colaboração da Cochrane, que classifica os artigos em baixo risco de viés, alto risco de viés e risco de viés incerto [10-11].

RESULTADOS

O fluxograma do resultado da pesquisa foi desenhado de acordo com o protocolo Prisma. Para a construção desta revisão sistemática foi realizada uma pesquisa bibliográfica que resultou em 412 artigos. Após a verificação dos critérios de elegibilidade e a triagem, permaneceram cinco artigos de ensaios clínicos randomizados, quatro da base de dados PubMed e um da Science Direct. Os artigos da Scopus foram excluídos por duplicatas (Figura 1).

Na Tabela 1 pode-se observar a avaliação de qualidade dos ensaios clínicos analisados com base na escala de Jadad. Verifica-se que 60% dos artigos descreveram adequadamente os critérios avaliados pela escala. Os 20% restantes receberam nota 4, tendo apenas um item em inadequação.

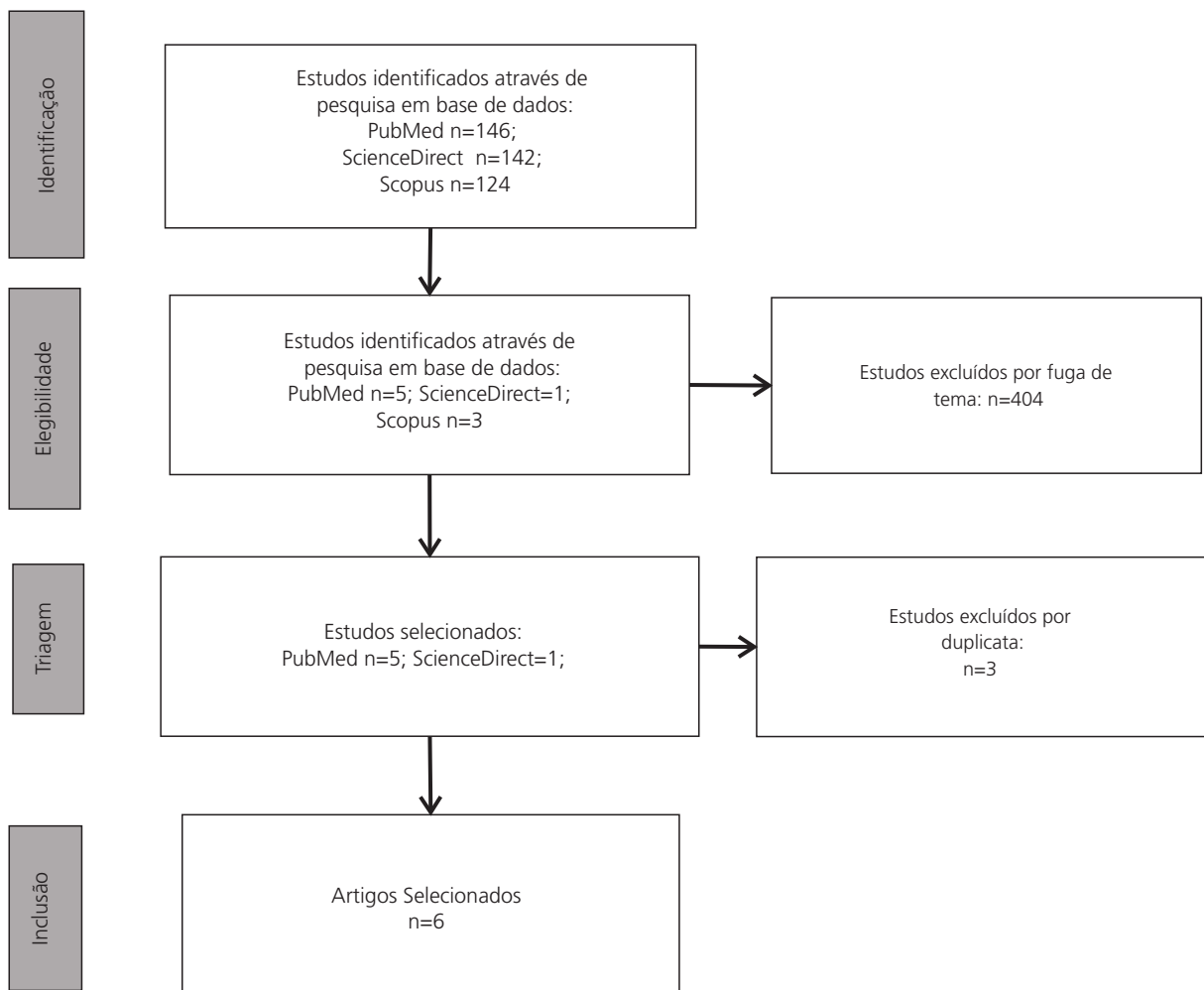


Figura 1 – Fluxograma do resultado da busca nas bases de dados consultadas, triagem, elegibilidade e inclusão de artigos na revisão sistemática.

A avaliação de risco de viés metodológico pela ferramenta Cochrane mostrou classificações parecidas em todos os ensaios clínicos coletados (Tabela 2). A geração aleatória foi relatada em 80% dos estudos, demonstrando baixo risco de viés; a ocultação de alocação foi descrita em 60% dos estudos como baixo risco de viés; o cegamento de participantes, profissionais e avaliadores totalizou 80% em baixo risco de viés e o restante (20%) foi classificado com alto risco de viés por não ter feito o cegamento de profissionais e avaliadores. Desfecho incompleto totalizou 100% dos estudos em baixo risco de viés, relato de desfecho seletivo foi descrito em 80% dos estudos como baixo risco de viés e outras fontes de vieses apresentaram 100% em baixo risco de viés metodológico.

A descrição dos artigos selecionados pode ser observada na Tabela 3, incluindo os autores, o ano de publicação, amostra do estudo, dose, tipo e tempo de intervenção e os principais desfechos. As doses de vitamina D variavam de 35.000 UI semanais a 250.000 UI em dose única. Foi investigada a contribuição da suplementação da vitamina D em quadros inflamatórios, na melhoria da função pulmonar, na microbiota intestinal e no mecanismo de defesa do paciente com fibrose cística.

Tabela 1 – Avaliação dos ensaios clínicos por meio da escala de Jadad.

Variáveis	Kanhere <i>et al.</i> [13]	Pincikova <i>et al.</i> [8]	Han <i>et al.</i> [14]	Grossmann <i>et al.</i> [12]	Grossmann <i>et al.</i> [15]	Tangpricha <i>et al.</i> [16]
O estudo foi descrito como randomizado?	1	1	1	1	1	1
A randomização foi descrita e é adequada?	1	0	1	0	1	1
Houve comparações e resultados?	1	1	1	1	1	1
As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	1	1	1	1	1	1
Foram descritas as perdas e exclusão?	1	1	1	1	1	1
Total	5	4	5	4	5	5

Tabela 2 – Análise da qualidade metodológica e risco de viés proposta pela colaboração Cochrane.

Variáveis	Kanhere <i>et al.</i> [13]	Pincikova <i>et al.</i> [8]	Han <i>et al.</i> [14]	Grossmann <i>et al.</i> [12]	Grossmann <i>et al.</i> [15]	Tangpricha <i>et al.</i> [16]
Geração aleatória	Incerto	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
Ocultação de alocação	Baixo risco de viés	Incerto	Baixo risco de viés	Incerto	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco de viés	Alto risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
Cegamento de avaliadores do desfecho	Baixo risco de viés	Alto risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
Desfecho incompleto	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Incerto	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
Outras fontes de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés

DISCUSSÃO

Todos os estudos incluídos mostraram melhorias nos níveis séricos de 2,5 (OH)D e mudanças no processo de inflamação, ação microbiológica e sobrevida de pacientes. Pincikova *et al.* [8] realizaram a administração, por

Tabela 3 – Síntese dos estudos avaliados quanto ao efeito da suplementação de Vitamina D no auxílio ao tratamento de Fibrose Cística.

Artigo	Amostra	Objetivo	Intervenção	Desfecho
Kanhere M. <i>et al.</i> [13]	n=23	<ul style="list-style-type: none"> • Impacto de um regime de bolus semanal de vitamina D3 em altas doses sobre o microbioma do intestino. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomização: 50.000 UI/sem de vitamina D3 por via oral ou placebo. • 12 semanas de suplementação 	<ul style="list-style-type: none"> • Mudança na microbiota intestinal por microrganismos potencialmente benéficos, diminuindo a competição de agentes patogênicos
Pincikova, T. <i>et al.</i> [8]	n=16	<ul style="list-style-type: none"> • Eficácia da suplementação de vitamina D2 e D3. • Explorar o efeito sobre a concentração de citocinas e saúde respiratória. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomização: dose inicial de 35.000 UI (<16 anos de idade) ou 50.000 UI (se ≥16 anos de idade) D2 ou D3 por semana, ou placebo. • 12 semanas de suplementação 	<ul style="list-style-type: none"> • Redução dos níveis de IL-8 • Melhoras na função respiratória • Suplementação de vitamina D3 melhorou a capacidade vital forçada
Han, J. E., <i>et al.</i> [14]	n=45	<ul style="list-style-type: none"> • 25(OH)D livres no plasma • Peptídeos antimicrobianos endógeno (AMP) circulantes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomização: • Suplementação enteral (50.000 ou 100.000 UI total por 5 dias ou placebo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 25 (OH)D livre. • Aumento da expressão de RNAm de defesina e de hCAP18 (proteína antimicrobiana)
Grossmann, R. E., <i>et al.</i> [12]	n=30	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrações plasmáticas de marcadores inflamatórios e o peptídeo antimicrobiano. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomização: • Suplementação de 250 000 UI de colecalciferol, comparada com placebo • 12 semanas de suplementação 	<ul style="list-style-type: none"> • Redução do Fator de necrose tumoral (TNFα) e da transcrição de citocinas inflamatórias • Diminuição da secreção de IL-8 e IL-6
Grossmann, R.E., <i>et al.</i> [15]	n=30	<ul style="list-style-type: none"> • Concentração sérica de 25 (OH) D • Sobrevida, hospitalização, antibioterapia IV e função pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomização: Dose única de 250.000 UI de colecalciferol, comparado com o placebo • 12 meses de suplementação ou até o óbito 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do <i>status</i> de vitamina D • Não apresentou toxicidade. • Proporcionou dias livres de hospitalização • Recuperou a função pulmonar • Aumento da sobrevida • Redução da terapia antibiótica em casa
Tangpricha, V., <i>et al.</i> 2019 [16]	n=91	<ul style="list-style-type: none"> • Impacto de um único bolus de alta dose de vitamina D3 administrado a adulto • Exacerbação pulmonar aguda e na recorrência futura de exacerbações pulmonares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomização: • Dose única oral de 250.000 UI de vitamina D3 dentro de 72 horas de admissão hospitalar por exacerbação pulmonar. • 50.000 UI de vitamina D3 oral a cada duas semanas começando aos 3 meses após a randomização. • 12 meses de suplementação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto ao tempo até a próxima exacerbação pulmonar, mortalidade em 12 meses, função pulmonar em série ou concentrações plasmáticas de catelicidina em série.

semana, de 35.000UI de vitamina D2 ou D3 em menores de 16 anos e de 50.000UI em pacientes com idade igual ou superior a 16 anos ou placebo. Em resposta, observaram que não houve diferença significativa entre os dois grupos que receberam algum tipo de vitamina, mas quando comparado ao placebo, a suplementação teve significância. A intervenção diminuiu a produção de citocinas inflamatórias IL-8 e IL1 B, o que resultou na melhora da capacidade respiratória. Pacientes que receberam vitamina D3 tiveram também o aumento da capacidade vital forçada, mostrando que a suplementação afeta positivamente os processos inflamatórios responsáveis pelo agravamento da doença.

No estudo de Grossman *et al.* [12] foi realizada a suplementação de 250.000UI de vitamina D3 ou placebo em 30 pacientes com exacerbação pulmonar. A forma hormonal da vitamina D mostrou eficácia no aumento da produção de Peptídeos Antimicrobianos (AMP) de células epiteliais respiratórias. Como resultado,

a intervenção mostrou redução dos níveis de Fator de Necrose Tumoral (TNF α) e da transcrição de citocinas inflamatórias IL-8 e IL-6, provocando a redução de tratamentos anti-inflamatórios nos pacientes.

Os resultados de Pincikova *et al.* [8] podem ser justificados por Grossman *et al.* [12], que mostraram o possível mecanismo de atuação da vitamina D no aumento de peptídeos antimicrobianos. Os dois autores observaram resultados semelhantes em seus estudos associando a vitamina D com a redução de processos inflamatórios da doença independentemente da forma de administração da suplementação, seja ela de forma graduada ou em dose única.

Kanhere *et al.* [13] verificaram o impacto da suplementação de vitamina D3 na microbiota intestinal de 23 pacientes com deficiência de vitamina D. Foi realizada a randomização com a suplementação de 50.000UI por semana de vitamina D ou placebo entre os pacientes por 12 semanas. A intervenção aumentou significativamente as concentrações de 25(OH)D associando-se à alteração positiva na composição microbiana intestinal e nas vias aéreas. Observou-se a diminuição de microrganismos patogênicos, como Veillonella e Erysipelotrichaceae, que são responsáveis por inflamações crônicas em pacientes, e o aumento de Lactococcus no intestino.

Já nas vias aéreas, os microrganismos de gênero Bacteroides e Corynebacterium, que são os principais microrganismos causadores de infecções respiratórias em crianças, foram encontrados em maior quantidade no grupo placebo. O estudo mostrou eficácia da suplementação de vitamina D3 na manutenção da microbiota do intestino a partir da comparação da flora intestinal do grupo placebo com vitamina insuficiente e o grupo da intervenção. Foi verificada a predominância de microrganismos patogênicos no grupo insuficiente e que o grupo suplementado tinha microrganismos benéficos em maior quantidade.

Contudo, como o trabalho foi realizado com pacientes deficientes em vitamina D, os autores concluíram que era incerto afirmar que os efeitos benéficos continuariam em pacientes com níveis adequados de vitamina D e que são necessários estudos em longo prazo que confirmem o efeito da intervenção na doença. O estudo não demonstrou sinais de toxicidade nos pacientes.

Han *et al.* [14], em seu estudo, randomizaram 45 pacientes dependentes de ventilação mecânica para receberem 500.000UI ou 100.000UI de vitamina D3 enteral ou placebo durante 5 dias. O aumento de 25 (OH) D livre foi diretamente proporcional à dose da suplementação recebida. A expressão de RNAm de defensina e de hCAP18 (Catiônico humano proteína antimicrobiana) foi positivamente associada ao aumento de 25 (OH) D livre e ao tempo de pesquisa, principais peptídeos antimicrobianos do organismo. Resultado semelhante aos que foram encontrados por Grossmann *et al.* [12]. Os dois autores afirmam a necessidade de estudos de maior duração para determinar o impacto da administração de altas doses de vitamina D3 em AMPs endógenos, já que não foi associado o aumento de LL-27 (Catelicidina) – forma ativa de hCAP18.

Tanto Kanhere *et al.* [13] quanto Han *et al.* [14] observaram a ação de uma dose alta de vitamina D no controle microbiano. Kanhere *et al.* [13] observaram a ação direta nos microrganismos a partir da mudança de colônias hospedeiras no intestino e nas vias aéreas. Já Han *et al.* [14] analisaram a função protetora contra agentes microbianos patogênicos, melhorando o mecanismo de defesa no paciente em UTI. Portanto, os autores constataram o benefício da vitamina D no equilíbrio simbiótico em pacientes com fibrose cística, levando à diminuição da inflamação.

Em outro estudo realizado por Grossman *et al.* [15], 30 pacientes receberam dose única de 250.000UI de Colecalciferol por mês ou placebo durante 12 meses ou até a morte. Os resultados mostraram o equilíbrio ou aumento dos níveis de 25 (OH)D sem evidência de toxicidade e proporcionaram dias livres de hospitalização do grupo de intervenção (169 dias) bem acima quando comparado ao placebo (133 dias). Além disso, observou-se a recuperação da função pulmonar, aumento da sobrevida e diminuição da necessidade de terapia antibiótica

em domicílio. O estudo teve alta taxa de mortalidade no grupo placebo, com três perdas. O mesmo resultado foi confirmado nos estudos de Grossman *et al.* [12] e Han *et al.* [14], que evidenciaram o papel da vitamina D na diminuição da inflamação pelo fortalecimento dos mecanismos de proteção do organismo, possibilitando a melhora da função pulmonar e aumento da sobrevida do paciente.

Entretanto, no estudo de Tangpricha *et al.* [16], no qual 91 pacientes receberam uma única dose de 250.000UI de vitamina D3 após 72 horas de admissão hospitalar por exacerbação pulmonar e mais 50.000UI de vitamina D3 oral a cada duas semanas, começando aos 3 meses após a randomização, não foram observadas diferenças entre o grupo controle e placebo após 12 meses de intervenção.

Os estudos analisados foram semelhantes com relação ao tipo de vitamina D e divergiram quanto à dose administrada e o período da intervenção. Além disso, foram realizadas em diferentes públicos em situações diferentes, desde adolescentes até pacientes acamados em UTI sem o surgimento de sinais e sintomas que indicassem toxicidade. Os achados mostraram relevância na suplementação de vitamina D, principalmente Colecalciferol, enfatizando sua atuação em diferentes núcleos do paciente com fibrose cística.

CONCLUSÃO

A suplementação de vitamina D é benéfica para pacientes com fibrose cística. Além da regulação dos níveis insuficientes de vitamina D, a suplementação melhorou os sintomas da doença e promoveu redução das principais complicações, como a exacerbação pulmonar. Além disso, o processo inflamatório, disbiose intestinal e os mecanismos de defesa foram regulados e/ou normalizados com as diferentes formas de suplementação.

Esta revisão sistemática mostrou os principais efeitos da suplementação de vitamina D no organismo de pacientes portadores de fibrose cística, demonstrando que a intervenção pode ajudar consideravelmente no tratamento. No entanto, mais pesquisas devem ser realizadas a fim de confirmar os reais efeitos da intervenção, com quantificação da dose e período de intervenção, sem apresentar risco de toxicidade ao paciente.

CONTRIBUIÇÕES

A. S. SOUSA foi responsável pela concepção e desenho; análise e interpretação dos dados. L. A. R. L. RODRIGUES foi responsável pela concepção e desenho; revisão e aprovação da versão final do artigo. L. M. FARIAS foi responsável pela análise e interpretação dos dados, revisão e aprovação da versão final do artigo. R. R. SOUSA e L. C. C. LAVÔR foram responsáveis pela análise e interpretação dos dados. K. M. G. FROTA foi responsável pela revisão e aprovação da versão final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EFA, *et al.* Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol Brasília*. 2017;43(3):219-45. <https://doi.org/10.7326/M13-0636>
2. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Relatório Anual, 2017. São Paulo; 2017.
3. MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, *et al.* Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: Survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):233-41. <https://doi.org/10.7326/M13-0636>
4. Sexauer WP, Hadeh A, Ohman-Strickland PA, Zanni RL, Varlotta L, Holsclaw D, *et al.* Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(4):497-506. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.12.006>
5. Daley T, Hughs K, Rayas M, Kelly A, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18:S66-S73. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.022>

6. Jenkinson C. The vitamin D metabolome: an update on analysis and function. *Cell Biochem Funct.* 2019;37(6):408-23. <https://doi.org/10.1002/cbf.3421>
7. Coriati A, Labrèche É, Mailhot M, Mircescu H, Berthiaume Y, Lavoie A, *et al.* Vitamin D3 supplementation among adult patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1580-85. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.002>
8. Pincikova T, Paquin-Proulx D, Sandberg JK, Flodström-Tullberg M, Hjelte L. Clinical impact of vitamin D treatment in cystic fibrosis: a pilot randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(2):203-5. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.259>
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-341. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
11. Carvalho A, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Trat.* 2013;18(1):38-44.
12. Grossmann RE, Zughailer SM, Liu S, Lyles RH, Tangpricha V. Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(9):1072-4. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.82>
13. Kanhere M, He J, Chassaing B, Ziegler TR, Alvarez JA, Ivie EA, *et al.* Bolus weekly Vitamin D3 supplementation impacts gut and airway microbiota in adults with cystic fibrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):564-74. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01983>
14. Han JE, Alvarez JA, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Hao L, *et al.* Impact of high-dose vitamin D3 on plasma free 25-hydroxyvitamin D concentrations and antimicrobial peptides in critically ill mechanically ventilated adults. *Nutrition.* 2017;38:102-8. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.02.002>
15. Grossmann RE, Zughailer SM, Kumari M, Seydafkan S, Lyles RH, Liu S, *et al.* Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation: a randomized, controlled trial. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):191-7. <https://doi.org/10.4161/derm.20332>
16. Tangpricha V, Lukemire J, Chen Y, Binongo JN, Judd SE, Michalski ES, *et al.* Vitamin D for the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC): a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(3):544-53. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy291>

Recebido em: 13 maio 2020

Versão final: 6 fevereiro 2021

Aprovado: 5 março 2021