



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

GILVAN MICHAEL DA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E PREVENÇÃO DE DOENÇAS
RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

CUITÉ - PB

2023

GILVAN MICHAEL DA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E PREVENÇÃO DE DOENÇAS
RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para disciplina de TCC.

Orientador: Prof^a. Dra. Yonara Monique da C. Oliveira

CUITÉ - PB

2023

S586s Silva, Gilvan Michael da.

Suplementação de vitamina D e prevenção de doenças respiratórias em crianças: uma revisão integrativa. / Gilvan Michael da Silva. - Cuité, 2023. 44 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Profa. Dra. Yonara Monique da C. Oliveira".

Referências.

1. Doenças respiratórias pediátricas. 2. vitamina D. 3. Doenças respiratórias - crianças. 4. Vitamina D - suplementação. 5. Vitamina D - prevenção - doenças respiratórias. I. Oliveira, Yonara Monique da C. II. Título.

CDU 616-053.2:616.24(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB,
CEP 58175-000 Telefone: (83) 3372-1900 - Email:
uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

GILVAN MICHAEL DA SILVA

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E PREVENÇÃO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 14/11/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª Yonara Monique da Costa Oliveira

Orientadora

Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros

Avaliadora

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

Avaliador



Documento assinado eletronicamente por **YONARA MONIQUE DA COSTA OLIVEIRA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 14/11/2023, às 15:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **FRANCINALVA DANTAS DE MEDEIROS, PROFESSOR 3 GRAU**, em 14/11/2023, às 15:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **TOSHIYUKI NAGASHIMA JUNIOR, PROFESSOR 3 GRAU**, em 14/11/2023, às 21:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **3968398** e o código CRC **4157EBBD**.

Referência: Processo nº 23096.083567/2023-

91

SEI nº 3968398

https://sei.ufcg.edu.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=4403500&infra_sist...

RESUMO

A vitamina D é um hormônio produzido naturalmente na pele, e obtido através da alimentação, que participa de diversos processos biológicos. No entanto, a população no geral possui uma baixa concentração sérica dessa vitamina. Por ser um distúrbio que pode ser considerado pandêmico, começaram a surgir várias pesquisas trazendo uma associação entre os baixos níveis séricos de vitamina D e o surgimento de doenças respiratórias na infância. O objetivo desse estudo foi avaliar a influência da suplementação de vitamina D em crianças no intuito de agir na prevenção de doenças no sistema respiratório. Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, que consiste na construção de uma análise ampla da literatura, utilizando a estratégia PICO para obtenção da pergunta norteadora, e feita a pesquisa nas bases de dados Pubmed, Scopus e BIREME, no período de 2011 a 2021, utilizando as palavras-chave: “vitamina D”, “doenças do trato respiratório” e “crianças”. Do total de 70 artigos selecionados, foram escolhidos 10 artigos para a análise final, sendo 3 deles desenvolvidos em países Europeus, outros 3 em países do continente asiático, 2 na América do Norte, 1 na África e 1 na América do Sul, com o período correspondente de 2011 a 2021. Os resultados foram categorizados em estudos que demonstravam a correlação entre a prevalência de crianças com hipovitaminose D e a presença de doenças respiratórias, e em como a suplementação poderia melhorar ou prevenir as infecções em crianças. Foi visto que em grupos onde havia algum quadro de doenças respiratórias, existia uma maior quantidade de crianças com baixas concentrações séricas de vitamina D. Ainda foi visto que, a suplementação poderia ajudar a diminuir os casos de infecções respiratórias recidivas, e melhorar o quadro clínico em alguns tipos de distúrbios respiratórios. Foi possível concluir após esse estudo, que a suplementação como forma de tratamento de doenças respiratórias não possui dados estatísticos necessários para ser recomendada, no entanto, a sua suplementação a longo prazo pode ajudar a diminuir o aparecimento de doenças respiratórias e atenuar as recidivas em crianças.

Palavras-chaves: Vitamina D; Doenças respiratórias; Crianças.

ABSTRACT

Vitamin D is a hormone produced naturally in the skin, and obtained through food, which participates in several biological processes. However, the general population has a low serum status. As this disorder being considered as pandemic, several studies have emerged showing an association between low serum status of vitamin D and the respiratory tract diseases in childhood. The objective of this study was to evaluate the influence of vitamin D supplementation in children in order to prevent respiratory tract diseases. This study is an integrative review, which consists of constructing a broad analysis of the literature, using the PICO strategy to obtain the guiding question, and carrying out research in the Pubmed, Scopus and BIREME databases, from 2011 to 2021, using the keywords: “vitamin D”, “respiratory tract diseases” and “children”. Of the total of 70 articles selected, 10 articles were chosen for the final analysis, 3 of which were developed in European countries, another 3 in countries on the Asian continent, 2 in North America, 1 in Africa and 1 in South America, with the corresponding period from 2011 to 2021. The results were categorized into studies that demonstrated the correlation between the prevalence of children with hypovitaminosis D and the presence of respiratory diseases, and how supplementation could improve or prevent infections in children. It was seen that in groups where there was some respiratory disease, there were a greater number of children with low serum concentrations of vitamin D. It was also seen that supplementation could help reduce cases of recurrent respiratory infections, and improve the clinical picture in some types of respiratory disorders. It was possible to conclude after this study, that supplementation as a form of treatment for respiratory diseases does not have the necessary statistical data to be recommended, however, long-term supplementation can help reduce the appearance of respiratory diseases and mitigate relapses in children.

Key-words: Vitamine D ; Respiratory Tract Diseases ; Children.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Transformação do 7-dihidrocolesterol em pré-vitamina D3 e vitamina D3 na pele.	14
Figura 2: Obtenção exógena e endógena de vitamina D, e seu metabolismo no corpo humano.	15
Figura 3: Mecanismo de homeostase da vitamina D.....	16
Figura 4: Fluxograma dos artigos selecionados através da busca dos estudos nas bases de dados selecionadas.....	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Indicadores de saúde para níveis séricos de vitamina D (25-OHD) em ng/mL.....	14
Quadro 2: Quadro de estratégia de busca de artigos PICO (Patient, Intervention, Comparison and Outcome)..	28
Quadro 3: Resultados da análise de artigos.....	31

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS.....	12
2.1	Objetivo geral	12
2.2	Objetivos específicos.....	12
3	REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1	Função da vitamina D.....	13
3.2	Metabolismo da vitamina D.....	14
3.3	Causas da hipovitaminose D	17
3.3.1	Incidência solar e fototipo de pele	17
3.3.2	Proteção solar e a evidência de hipovitaminose D.....	18
3.4	Grupos de risco.....	19
3.5	Quando suplementar?.....	19
3.6	Dados epidemiológico da deficiência de vitamina D	20
3.7	Utilização da vitamina D para tratamento de doenças.....	22
3.8	Vitamina D e a regulação de doenças respiratórias	23
3.9	Suplementação de vitamina D em crianças.....	25
4	METODOLOGIA	27
4.1	Tipo de Estudo.....	27
4.2	Pergunta da pesquisa e Estratégias de Busca.....	27
4.3	Seleção dos artigos e análise dos dados	28
5	RESULTADOS.....	30
5.1	Estudos incluídos na revisão	30
5.2	Características gerais dos estudos incluídos na revisão.....	35
5.2.1	Correlação entre hipovitaminose D e Infecções no trato respiratório	35
5.2.2	Suplementação de vitamina D nas infecções do trato respiratório.....	37

6	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A prevenção de doenças é uma preocupação global nesta última década, e por isso tem se visto cada vez mais publicações científicas que relacionam o não suprimento das necessidades fisiológicas de micronutrientes com o aparecimento de diversas patologias (VAZ, et al., 2017; LOBATO; LANDIM, 2021).

Dentre esses micronutrientes, um dos mais estudados nesses últimos anos é a vitamina D, que está diretamente ligada com o aparecimento de várias doenças quando em baixa (hipovitaminose) ou alta (hipervitaminose) concentração no sangue (GURSES, 2014).

A vitamina D não é necessariamente uma vitamina, isto é, não é um fator essencial da dieta; é um hormônio produzido fotoquimicamente na pele (NORMAN, 2008). Faz parte de um grupo de substâncias podendo ser obtida na dieta como também produzida no próprio organismo, sendo a 1,25 hidroxivitamina D a sua forma ativa (SILVA, 2018).

A vitamina D é majoritariamente relacionada ao metabolismo do cálcio, entretanto, ela está envolvida em vários outros processos celulares, como a multiplicação e diferenciação celular, regulação do sistema imunológico, síntese de interleucinas inflamatórias e controle da pressão arterial (HUMMEL, 2014).

O controle da concentração da forma ativa da vitamina D no organismo tem um papel que pode ocasionar a diminuição do risco de muitas doenças crônicas, incluindo cânceres comuns, doenças autoimunes, doenças infecciosas e doenças cardiovasculares (VENKATESWARLU, 2018).

Existem inúmeros fatores que podem causar a hipovitaminose D, a baixa exposição solar, o consumo diminuído na alimentação e a obesidade são os mais comuns (GALVÃO, 2014). A grande maior parte da obtenção desse hormônio se dá pela metabolização de um precursor na pele, por meio da exposição aos raios ultravioleta do tipo B (UVB), presentes na irradiação solar (GURAYA, 2014).

Em contrapartida, a exposição solar excessiva é considerada prejudicial, podendo causar danos a pele e a saúde do indivíduo. A alta exposição solar nas primeiras décadas de vida está relacionada ao envelhecimento precoce, e vários estudos associam as queimaduras solares em crianças com o risco do surgimento de melanomas e carcinomas (SALVADO, M. et al., 2021).

Nos últimos anos, foi criada a suposição de que a hipovitaminose D em crianças gera uma maior susceptibilidade do surgimento de doenças no trato respiratório, desde o feto, sendo um fator determinante para o surgimento de doenças como asma e fibrose cística na infância,

e, na predisposição de doenças infecciosas e exarcebações nos quadros clínicos de asma, pneumonia e gripes comuns (CATARINO, 2017).

Com a tendência de diminuição da exposição solar, tanto na infância quanto na vida adulta, se estima que mais 1 bilhão de pessoas no mundo apresentam o quadro de deficiência/insuficiência de vitamina D (HOLICK, 2017). Só na Índia, cerca de 490 milhões de indivíduos possuem deficiência de vitamina D (PHILIPS; JAMES, 2008, HOLICK, 2017).

Um estudo realizado em Portugal com 3257 participantes com idade entre os 0 e os 99 anos, mostrou que 60,3% dos participantes apresentavam deficiência e 20,7% apresentavam níveis insuficientes dessa vitamina (SILVA, 2018). No Brasil, uma metanálise produzida em 2018, analisando estudos realizados no país entre os anos de 2000 e 2017 com 340.476 brasileiros de diferentes grupos de idade, demonstrou que 28,16% dos voluntários estavam em quadro de deficiência, e 45,26% em insuficiência de vitamina D (SANTOS, 2018).

Por ser um distúrbio que pode ser considerado pandêmico, começaram a surgir várias pesquisas trazendo uma associação entre os baixos níveis séricos de vitamina D e o surgimento de doenças em todas as fases da vida. Pelo fato de na infância serem as doenças respiratórias as mais prevalentes, cruzando os dados de hipovitaminose e o descontrole nos quadros de asma, sendo eles por função pulmonar reduzida e baixa resposta nos tratamentos com glicocorticoides, o que resulta em uma maior frequência no uso destes medicamentos (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

Nesse contexto, esse estudo se propõe avaliar a influência e a necessidade da suplementação e vitamina D em crianças na prevenção de doenças respiratórias através de uma revisão integrativa da literatura.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar a influência da suplementação de vitamina D na prevenção de doenças respiratórias em crianças.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a ligação entre as concentrações séricas de vitamina D e a presença de doenças no trato respiratório;
- Analisar se a suplementação de vitamina D pode ocasionar a cura de doenças respiratórias em crianças;
- Avaliar se a suplementação preventiva pode impedir o surgimento, ou diminuir as manifestações clínicas das doenças.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Função da vitamina D

As vitaminas são um grupo de nutrientes orgânicos que participam de diversos processos biológicos e que, geralmente, o organismo não consegue sintetizar. Por esse motivo a vitamina D não é estritamente uma vitamina, pois o corpo humano é capaz de sintetizá-la, e apresenta um comportamento semelhante ao de um hormônio (CATARINO, 2017).

Existem vários tipos diferentes desse hormônio, no entanto, o termo “vitamina D” se refere especificamente a duas formas específicas mais conhecidas, o ergocalciferol ou vitamina D2, e o colecalciferol ou Vitamina D3. O colecalciferol é sintetizado na epiderme pela ação da radiação ultravioleta da luz solar (UVB 290-320 nm) sobre o colesterol, e o ergocalciferol adquirido na dieta baseado no análogo do colesterol, encontrando nas plantas, o ergosterol, sendo o primeiro levemente mais ativo (BOUILLON; VERLINDEN; VERSTUYF, 2016; ROTH et al., 2018).

A vitamina D exerce um papel fundamental e benéfico, na absorção intestinal de cálcio - de forma que apenas 10-15% do cálcio da dieta são absorvidos caso haja uma deficiência de vitamina D - e na regulação do metabolismo ósseo, além das funções nucleares biológicas que são mediadas pelo receptor de vitamina D em diversos tecidos do corpo (BEZERRA, 2016).

A ação da vitamina sob o tecido ósseo segue da seguinte forma: ocorre um efeito favorável da vitamina D na absorção de cálcio intestinal e na mineralização óssea, aumentando a densidade mineral óssea e conseqüentemente ocasionando em um declínio no risco de fratura (BEZERRA, 2016). Ela também atua na diferenciação, proliferação e maturação das células que constituem a cartilagem, atuando na produção de proteoglicanos, nos condrócitos articulares, promovendo a manutenção do tecido cartilaginoso, impedindo a degradação e possível perda da cartilagem (PASCUAL-GARRIDO, 2016; SZYCHLINSKA, 2019).

Não existe um consenso sobre a concentração sérica ideal de vitamina D, no entanto existem níveis e valores que são frequentemente utilizados para definir a presença dessa vitamina no corpo. Eles são definidos como: suficiente com uma concentração maior ou igual a 20 ng/mL; insuficiente com uma concentração entre 10-20 ng/mL; deficiente com uma concentração inferior a 10 ng/mL; em grupos de risco, o adequado seria entre 30-60ng/mL; e hipervitaminose, com risco para toxicidade, acima de 100 ng/mL (FERREIRA et al., 2017; HOLICK, 2017).

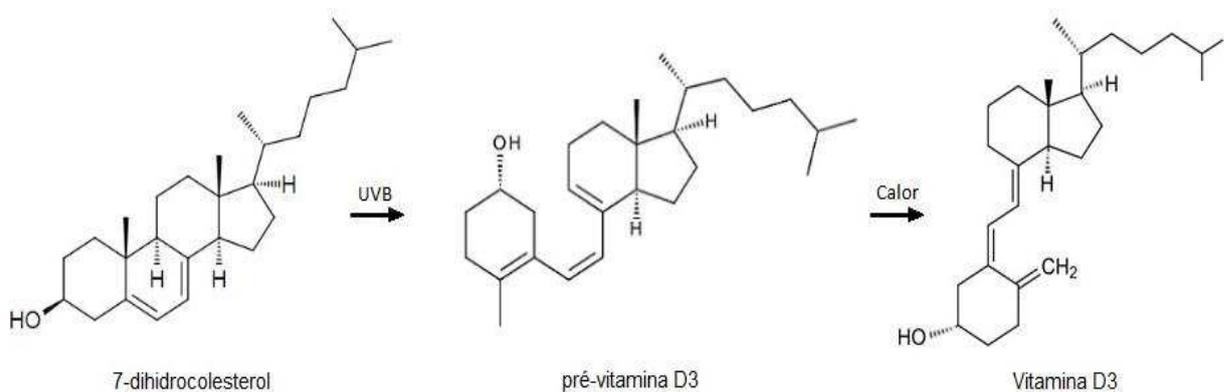
Quadro 1: Indicadores de saúde para níveis séricos de vitamina D (25-OHD) em ng/mL.

25-OHD (ng/mL)	Indicador de saúde
< 10	Deficiência grave
10-20	Insuficiência (deficiência)
> 20	Suficiente (adulto saudável)
30-60	Adequado para Grupos de risco
> 100	Risco de toxicidade

Fonte: Adaptado de FERREIRA et al., 2017; HOLICK, 2017.

3.2 Metabolismo da vitamina D

A vitamina D3 pode ser produzida pelo organismo ao nível da pele por metabolização do 7-dihidrocolesterol (7-DHC) por ação da radiação ultravioleta B (UVB), no comprimento de onda de 290-320 nm. Perante esta exposição o 7-DHC da membrana plasmática dos queratinócitos e fibroblastos nas camadas basal e suprabasal da epiderme é convertido em pré-vitamina D, que por efeito térmico, não enzimático, sofre um rearranjo vitamina D3, ou calciferol, como é demonstrado na figura 1 (CATARINO, 2017; ROTH et al., 2018).

Figura 1: Transformação do 7-dihidrocolesterol em pré-vitamina D3 e vitamina D3 na pele.

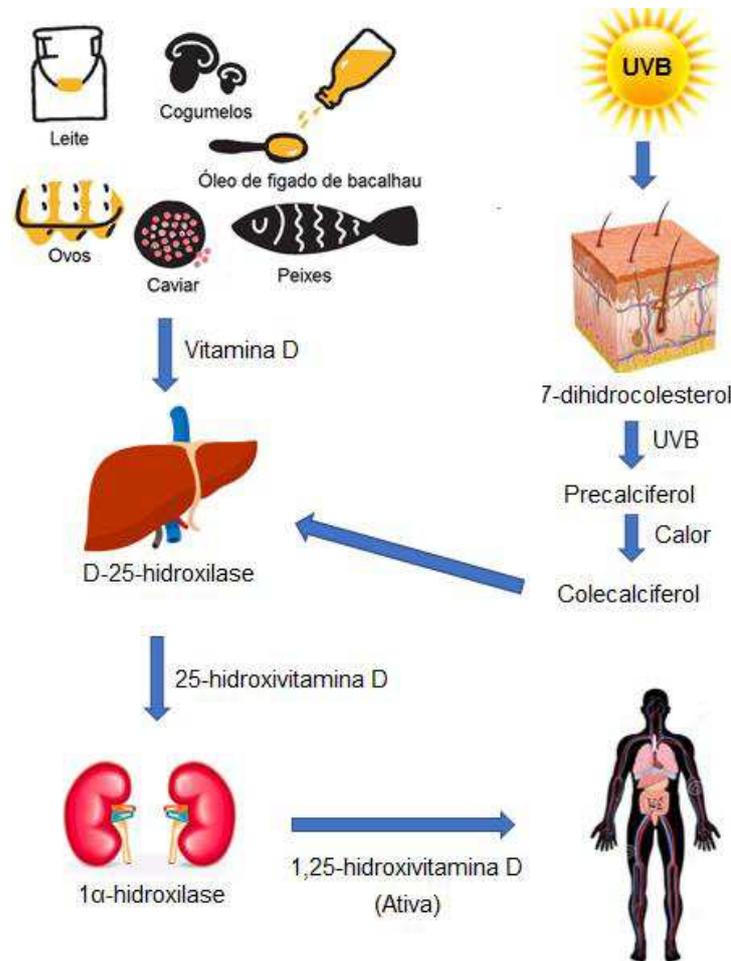
Fonte: Autoria própria

A vitamina D ingerida e produzida pela pele são inertes, tendo que passar por uma hidroxilação no fígado, pela enzima D-25-hidroxilase, gerando a 25-hidroxivitamina D, ou calcidiol. Após isso ela passa por uma nova hidroxilação no rim, pela enzima 1α -hidroxilase para então gerar a forma biologicamente ativa, a 1,25-hidroxivitamina D, ou calcitriol, como

demonstrado na figura 2 (FUNG; HARTMAN; SCHLEICHER; GOLDMAN, 2017; COUTINHO et al., 2019). Além do rim, outros tecidos como, o tecido ósseo, medula óssea, próstata, células da placenta, queratinócitos, macrófagos, e várias células de origem tumoral também produzem essa última enzima (LIBERMAN, 2014; SAYEGH; FULEIHAN; NASSAR, 2014).

A hidroxilação que ocorre no fígado não sofre regulação direta, ou seja, toda a vitamina que foi transformada fotoquimicamente na pele e ingerida na alimentação será transformada em 25-hidroxitamina D. A regulação da atividade da 1- α -hidroxilase renal é dependente da ingestão de cálcio e fosfato, dos níveis circulantes dos metabólitos da 1,25(OH)D (1,25-hidroxitamina D), da calcitonina e do paratormônio (CHEN et al., 2014; LIBERMAN, 2014).

Figura 2: Obtenção exógena e endógena de vitamina D, e seu metabolismo no corpo humano.



Fonte: Adaptado de CHEN, et al., 2014.

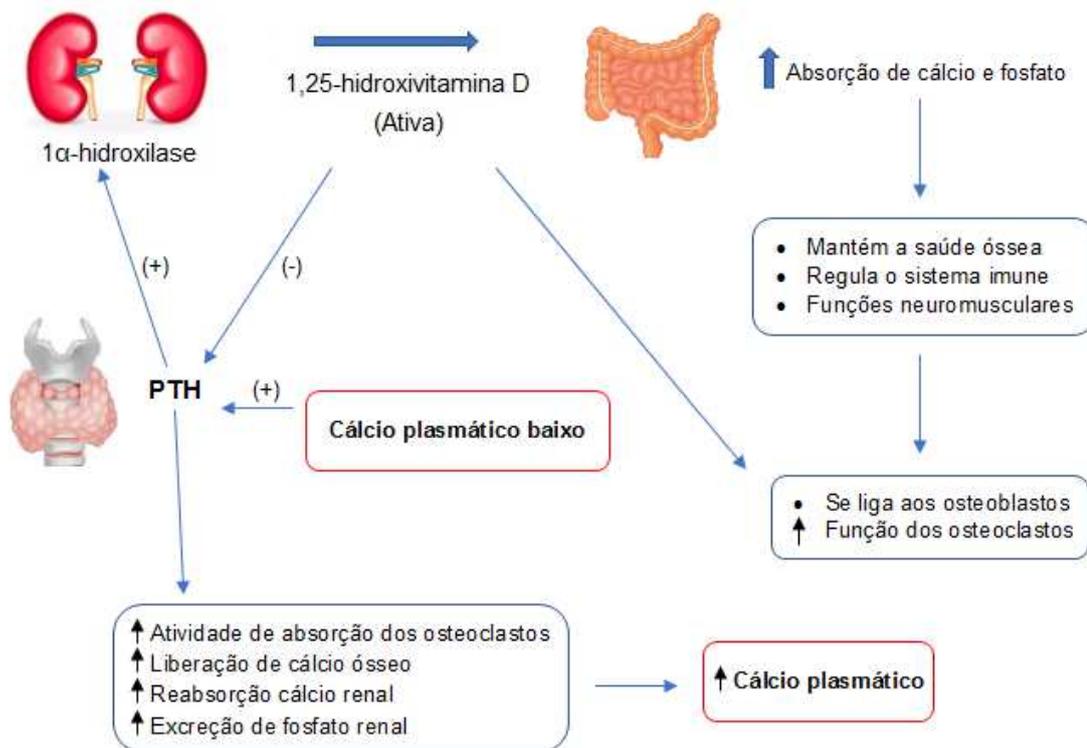
A 1,25(OH)D₃ aumenta a absorção de cálcio e fosfato intestinal, mantendo a saúde óssea, se ligando a osteoblastos e osteoclastos, regulando o sistema imune e agindo em várias

funções neuromusculares. Além disso, ela interage com o paratormônio (PTH) ajudando a manter a homeostase de cálcio entre o sangue e os ossos (CHEN et al., 2014).

A regulação da 1- α -hidroxilase pelo PTH é feita de tal forma: Quando as concentrações plasmáticas de cálcio estão baixas, a paratireoide produz o PTH, que por sua vez aumenta a produção de 1- α -hidroxilase, que transforma a 25-hidroxivitamina D na sua forma ativa, que por consequência reduz a produção de PTH (figura 3) (CHEN et al., 2014).

Por existirem diversos metabólitos entre o 7-dihidrocolesterol e o calcitriol, a concentração de cada um deles é diferente. A concentração plasmática da 25-hidroxivitamina D é pelo menos mil vezes maior que a concentração da forma ativa, ela também possui uma meia vida mais longa, por esse motivo ela é utilizada laboratorialmente para medir a quantidade desse hormônio no corpo (ZINGONE; CIACCI, 2018).

Figura 3: Mecanismo de homeostase da vitamina D.



Fonte: Adaptado de CHEN, et al. 2014.

Por mais que haja uma longa exposição aos raios UVB a síntese na pele é regulado pelo aumento da produção de melanina, que também é estimulada pela exposição aos raios UV, portanto, por meio da competição, a produção de melanina evita a alta produção desse pré-hormônio, impedindo que ocorra toxicidade (DAMASO, et al. 2017).

As atividades biológicas da vitamina D são mediadas através do receptor de vitamina D (VDR), um receptor nuclear que afeta a transcrição de mais de 900 genes e que é expresso em inúmeros tecidos e órgãos (SAYEGH; FULEIHAN; NASSAR, 2014).

3.3 Causas da hipovitaminose D

A fonte dominante da vitamina D em humanos é a produção endógena do colecalciferol (vitamina D₃) na pele, pela exposição aos raios ultravioleta B (UVB), gerada pela radiação solar (SACN, 2016), que é responsável por cerca de 90% da necessidade diária, por esse motivo, a causa mais comum para a hipovitaminose D é baixa incidência solar (HOLICK, 2017).

No entanto, essa síntese varia de acordo com vários fatores, como a pigmentação da pele, latitude, idade, estação do ano, horário do dia que se expõe ao sol, condições meteorológicas, síndrome de má absorção, falência renal ou hepática, gravidez, hiperparatireoidismo primário, hipertireoidismo e nos últimos anos têm-se relatado também que o uso de protetor solar pode diminuir a taxa de síntese na pele (HOLICK, 2017).

Pessoas que residem em regiões com baixa incidência solar tem concentrações séricas de vitamina D abaixo do normal, sendo uma estratégia em muitos países, suplementar a alimentos como leites e derivados (DAWODU, 2015).

3.3.1 Incidência solar e fototipo de pele

O sol emite vários tipos de radiação, mas as que chegam em mais abundância no planeta terra são: Radiação infravermelho, luz visível, e a radiação ultravioleta (UV). A primeira, representa 50% da radiação que chega à terra, possui um baixo grau de intensidade, e penetra na pele alcançando a hipoderme, sendo responsável pela sensação de calor (MELO; RIBEIRO, 2015; PASSERON et al., 2019).

A radiação UV representa 10% de toda a radiação que chega à terra, sendo ela dividida em 3 tipos, A, B e C. Esses 3 tipos de radiação atingem a superfície da terra de diferentes formas, onde a radiação UVC, é filtrada na atmosfera e não chega na superfície em quantidades consideráveis (PASSERON et al., 2019).

A Radiação UVA e a UVB estão presentes desde o raiar até o pôr do sol, tendo maior incidência entre as 10h e 16h em dias ensolarados. No entanto, em dias nublados a radiação UVB pode não atingir a superfície, pois as nuvens são capazes de filtrar esses raios. No Verão, a irradiação UVB cutânea de curta duração, até 15 minutos por dia, em regiões corporais não cobertas pela roupa e sem aplicação de protetor solar (face, mãos e membro superior) é

considerada suficiente para uma adequada síntese de vitamina D, sendo necessário o contato pelo menos 3 vezes por semana (BONALUMI; CAMPOS; LEAL, 2017).

O fototipo da pele é um fator determinante, quanto mais pigmentada a pele, menor é a energia absorvida pelos queratinócitos, diminuindo assim a transformação do colesterol em pré-vitamina D. Fitzpatrick (1976) classifica os fototipos de pele em 6, sendo o fototipo 1 como menos pigmentado e mais vulnerável aos raios solares, e o 6 como o mais pigmentado e mais resistente à incidência solar (BUOLAMWINI, 2018).

Outro fator ligado diretamente ao fototipo da pele é o uso de protetor solar, pessoas com pele fototipo 1, 2 e 3 tendem a utilizar mais protetor solar para evitar danos à pele, e um filtro solar com fator de proteção solar 30, pode chegar a diminuir cerca de 95% de toda a produção de vitamina D pela pele (BONALUMI; CAMPOS; LEAL, 2017).

3.3.2 Proteção solar e a evidência de hipovitaminose D

De acordo com a OMS, quatro de cinco casos de câncer de pele podem ser evitados, pois o dano causado pela agressão da radiação UV pode ser evitado com a utilização de métodos de barreira, ou químicos, como os protetores solares. A exposição excessiva de radiação UV nos primeiros anos da vida estão relacionados ao fotoenvelhecimento e o futuro desenvolvimento de células cancerígenas na pele (DE GRUIJL, et al. 2019; FEKETE, et al. 2021).

Vários estudos já avaliaram a associação entre as queimaduras solares frequentes em crianças e o surgimento de melanomas e carcinomas na vida adulta. Por esse motivo, a utilização de filtros solares, e a baixa exposição ao sol estão sendo cada vez mais encorajados, e evidenciados por estudos científicos (SALVADO, et al. 2021).

Há uma preocupação quanto a utilização exacerbada de proteção solar, pois o filtro solar pode diminuir e até impedir a produção de vitamina D, já que ela é sintetizada diretamente na pele com a exposição aos raios UVB. No entanto, a quantidade de protetor solar que deve ser utilizada para que isso ocorra, raramente é aplicada, e a quantidade de UVB necessária para que haja a síntese cutânea da vitamina D é muito baixa (DE GRUIJL, et al. 2019). Portanto, não existe evidência científica em consenso até o momento acerca desse assunto (PASSERON, et al. 2019; SALVADO, et al. 2021).

3.4 Grupos de risco

Existem diversos grupos de risco para essa hipovitaminose, e isso ocorre devido à importância da vitamina D em todos os processos biológicos. No entanto, os mais observados são pessoas que levam baixa incidência solar, mulheres grávidas e em aleitamento, idosos, obesos, e pacientes hospitalizados ou com a saúde debilitada (ZHANG et al., 2014).

A deficiência da vitamina D durante a gravidez pode acarretar muitos problemas tanto a mãe quanto à criança, como obesidade, diabetes gestacional, crescimento prejudicado do feto e doenças atópicas, como asma, rinite, dermatite atópica e conjuntivite (EROL et al., 2017).

Durante o aleitamento materno, as concentrações séricas da mãe sofrem um decréscimo devido a transferência para o leite. Em caso de hipovitaminose materna, a criança também está sujeita a sofrer da mesma deficiência, por isso, sempre é recomendada a suplementação para as mães. Se a criança em aleitamento estiver com hipovitaminose é recomendada a suplementação também para a mãe. Durante a gravidez e aleitamento é recomendada a ingestão diária de pelo menos 400 UI para manter a quantidade suficiente na corrente sanguínea (HOLLIS et al., 2015; DA SILVA, 2016).

Por sua vez, a obesidade também é uma das causas para essa hipovitaminose. Por ser um hormônio de perfil lipídico, a molécula tem afinidade com as células do tecido adiposo, formando um acúmulo nesse tecido, impedindo então a conversão para o 1,25(OH)D (EROL et al., 2017; RASHIDBEYGI et al., 2018).

3.5 Quando suplementar?

Ainda não há um consenso mundial a respeito do nível sérico ideal de vitamina D, no entanto todas elas consideram que uma concentração abaixo de 10 ng/mL deve ser evitado a qualquer idade, sendo crucial que qualquer pessoa que não tenha exposição solar adequada faça a suplementação (BOUILLON, 2017).

O posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) indica os seguintes intervalos nos valores de referência:

- Acima de 20 ng/mL para adultos saudáveis (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL para idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalacia, osteoporose, pacientes com história de quedas e fraturas,

hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má absorção.

- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

A suplementação deve ser feita quando a concentração for abaixo de 20ng/mL. As doses indicadas para suplementação vão depender da idade, exposição solar, estado de saúde, alimentação (LIBERMAN, 2014).

O Comitê de Alimentação e Nutrição do Conselho Nacional de Investigação Americano recomenda uma ingestão diária de 200 UI (5mcg) para adultos saudáveis, 400 UI (10mcg) para grávidas, lactantes, e crianças acima de 6 meses, e 300 UI para crianças até os 6 meses. No entanto, a suplementação desnecessária e indiscriminada pode causar a hipervitaminose D (concentrações acima de 100 ng/mL) que por sua vez também pode gerar complicações a saúde.

3.6 Dados epidemiológico da deficiência de vitamina D

A deficiência de vitamina D (ou hipovitaminose D) é uma epidemia mundial e, no entanto, é um problema amplamente desconhecido pela maioria da população. Foi documentada uma prevalência generalizada em todas as faixas etárias, incluindo bebês, crianças em idade escolar, homens, mulheres, idosos, mulheres grávidas e seus recém-nascidos em áreas rurais e urbanas (LIBERMAN, 2014).

A hipovitaminose D é frequentemente o resultado de três causas principais: má absorção, exposição solar inadequada ou nutrição inadequada. Um baixo nível sérico de 25-hidroxivitamina D define a deficiência de vitamina D; no entanto, não houve um acordo formal sobre os níveis aceitáveis de vitamina D no corpo (EROL, et al, 2017).

A maioria dos especialistas consideram concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D abaixo de 10 ng/mL, como de alto risco para a osteomalacia em adultos ou raquitismo em crianças. Não há diretrizes de consenso disponíveis de endocrinologia profissional ou sociedades de vitamina D, mas muitos têm recomendado que uma concentração desejável de vitamina D deve ser acima de 30 ng/mL (LIBERMAN, 2014).

A deficiência de vitamina D parece ser uma doença pouco reconhecida e subdiagnosticada na população em geral. Em 1998, um estudo, realizado em uma população de pacientes hospitalizados demonstrou que a deficiência de vitamina D é bastante comum. Dependendo dos níveis usados para definir a deficiência de vitamina D, 57% a 93% da população geral de pacientes internados foi definida como deficiente. Os níveis de vitamina D nesses pacientes eram considerados variáveis por uma série de razões, incluindo ingestão

alimentar, atividade física e exposição ao sol. Outros fatores de risco para níveis variáveis de vitamina D incluem sexo, idade, nível socioeconômico e abuso de tabaco (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

Os adultos jovens também estão potencialmente em alto risco de deficiência de vitamina D. Durante a infância, essa deficiência pode causar retardo de crescimento e deformidades esqueléticas, enquanto em adultos, fraqueza muscular e fraturas podem ocorrer. Além de sua importância para a saúde óssea, evidências recentes sugerem que a vitamina D também é útil na promoção da saúde cardiovascular e na prevenção de doenças crônicas (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

Erol, et al. (2017), mostra as características dos grupos de deficiência e suficiência de vitamina D, onde os níveis séricos médios de 25(OH)D foram $14,86 \pm 3,20$ ng/mL e $27,01 \pm 5,59$ ng/mL, respectivamente. As diferenças entre os dois grupos em termos de sexo, idade e estado puberal não foram estatisticamente significativas. Quando os pesos dos pacientes foram separados em normais, com sobrepeso e obesos, e a distribuição foi comparada entre os 2 grupos, as diferenças não foram estatisticamente significativas. No entanto, a frequência de pacientes com sobrepeso e obesidade no grupo de deficiência foi maior, em comparação com o grupo de suficiência.

De acordo com Bezerra (2016), a pontuação do desvio padrão do peso (SDS) e o SDS do IMC foram significativamente maiores no grupo com deficiência de vitamina D ($P= 0,002$ para cada), em comparação com o grupo de suficiência. Eram 41 (82,0%) do grupo de deficiência e 9 (18,0%) do grupo de suficiência, na primavera. No outono, havia 42 (32,6%) e 87 (67,4%) e havia 112 (74,2%) e 39 (25,8%) de cada grupo, respectivamente, no inverno. Quando comparados com o outono, os pacientes que foram medidos na primavera e no inverno apresentaram maior porcentagem de deficiência de vitamina D.

Já em outro estudo Bezerra (2016), os níveis médios de cálcio sérico para o grupo com deficiência de vitamina D e o grupo com suficiência foram $9,67 \pm 0,36$ ng/mL e $9,76 \pm 0,32$ ng/mL, respectivamente, sendo significativamente menor no grupo com deficiência ($P = 0,018$) (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

O fósforo sérico médio e os níveis de ALP não foram estatisticamente diferentes, entre os dois grupos. No entanto, houve uma tendência de que o nível de ALP fosse mais alto no grupo com deficiência de vitamina D, que tinha um nível de cálcio mais baixo. Quando a regressão logística múltipla foi realizada, para investigar os fatores relacionados à deficiência de vitamina D, a primavera (OR, 9,7; IC de 95%, 4,3–22,0) e o inverno (OR, 5,9; IC de 95%,

3,5–10,0) foram encontrados para ser fatores que afetam significativamente a deficiência de vitamina D, em comparação com o outono (LIBERMAN, 2014).

3.7 Utilização da vitamina D para tratamento de doenças

Em 1827, a introdução da administração de rotina de óleo de fígado de bacalhau por via oral remediou com sucesso as manifestações do raquitismo nutricional. Várias décadas depois, a vitamina D3 foi identificada como o ingrediente ativo do óleo de fígado de bacalhau. Já no século 19, os sanatórios também eram populares devido aos seus efeitos benéficos em pacientes que sofriam de uma variedade de doenças, incluindo tuberculose cutânea positiva (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

Em 1903, o Prêmio Nobel de Medicina foi concedido a Niels Ryberg Finsen por seu uso de tratamento UV para tratar especificamente a tuberculose cutânea. No entanto, nos últimos 20 anos, houve um ressurgimento da deficiência de vitamina D e do raquitismo. Mais preocupantes são os estudos que associam a insuficiência de vitamina D (EROL, et al, 2017).

Existe uma longa história documentando o uso de vitamina D para tratar infecções micobacterianas com aparente sucesso. Em 1946, relatou o tratamento de pacientes com lúpus vulgaris (uma forma de tuberculose cutânea) com vitamina oral D2. Dezoito dos 32 pacientes pareciam estar curados e outros nove melhoraram (LIBERMAN, 2014).

Bezerra (2016), trataram 24 casos recém-diagnosticados de TB em crianças com quimioterapia padrão com e sem vitamina D. Eles observaram melhora clínica e radiológica no grupo que recebeu tratamento mais a terapia adjuvante de vitamina D. Erol, et al (2017) administraram vitamina D ou placebo para 67 pacientes com TB após a sexta semana de tratamento padrão de TB. Do total de 60 pacientes, o grupo tratado com vitamina D apresentou maior conversão de escarro e melhora radiológica (100%) em comparação com o grupo placebo (76,7%).

Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,002$). Os resultados do estudo *in vitro* publicados em nosso laboratório indicam que o 25D inativo pode ser convertido. Modelo da via vitamina D em um macrófago. formulário ativo 1,25D na ativação de monócitos. Isso poderia ser um possível mecanismo pelo qual a suplementação de pacientes com vitamina D inativa leva a um resultado terapêutico positivo (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

3.8 Vitamina D e a regulação de doenças respiratórias

Em relação aos micronutrientes, a associação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência e/ou gravidade de várias doenças, como distúrbios autoimunes, diabetes, doenças esqueléticas e infecções agudas do trato respiratório, tem sido adequadamente estabelecida nos últimos anos. (GRANT et al., 2020).

Particularmente, Vitamina D modula a expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), angiotensina (1-7) o que desempenha um papel crucial na proteção contra infecção pulmonar (JOLLIFFE et al., 2021).

Uma das principais defesas contra a inflamação gerada em casos de doenças no trato respiratório e contra a infecção viral em geral é fornecida pelos linfócitos T reguladores (Tregs). Em um estudo com pacientes idosos em lares de idosos, descobriu-se que níveis elevados de Treg no sangue estavam associados a um nível reduzido de doença viral respiratória. Essas observações sugerem que, se os níveis de Tregs puderem ser aumentados, isso pode ser benéfico na redução da gravidade de doenças virais (GRANT et al., 2020).

Os níveis de Tregs podem ser aumentados com a suplementação de vitamina D. A importância da vitamina D em casos de infecção respiratória é ilustrada pelo fato de que baixos níveis de vitamina D são comuns em populações em todo o mundo e baixos níveis têm sido associados a um risco significativamente aumentado de pneumonia e infecções virais do trato respiratório superior. (JOLLIFFE et al., 2021).

Os baixos níveis de vitamina D também estão associados a um aumento nas citocinas inflamatórias. Um estudo com mulheres saudáveis nos Estados Unidos, encontrou uma relação inversa significativa entre os níveis séricos de 25(OH)D e TNF-alfa. Em outro relatório, verificou-se que os níveis de IL6 estavam aumentados em pessoas com deficiência de vitamina D. Em uma ampla variedade de estudos animais e modelos celulares *in vitro*, a vitamina D demonstrou diminuir a produção de citocinas inflamatórias, como TNF-alfa e IL6, enquanto aumenta as citocinas inibitórias. Esses estudos levantam a possibilidade de que níveis adequados de vitamina D possam reduzir a incidência de tempestade de citocinas, que pode ocorrer no COVID-19 (SANTOS, et al, 2020).

Dado que a vitamina D pode ser obtida através de fontes dietéticas e ocorrência natural e no corpo, a 25-hidroxivitamina D é o principal metabólito da vitamina D em circulação. É gerado predominantemente por meio da 25-hidroxilação hepática por meio de muitos catalisadores potenciais, incluindo CYP2R1 e CYP27A1 (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

A conversão em 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)D] hormonal requer a enzima CYP27B1. Os rins são considerados o principal local para 1-hidroxilação de 25(OH)D a 1,25(OH)D. Ao contrário da hidroxilação hepática fracamente regulada de 25(OH)D, a 1-hidroxilação renal fica sob controle rígido do hormônio da paratireóide (PTH) e está principalmente envolvida na regulação e sinalização do cálcio. Em outros locais que não o túbulo renal, como queratinócitos, a camada trofoblástica da placenta, macrófagos estimulados por IFN e granulomas, este tipo de regulação fastidiosa está ausente ou opera muito ineficientemente (BONALUMI; CAMPOS; LEAL, 2017).

Em comparação com adultos, o controle estrito da 1-hidroxilação renal e a supressão de feedback normal por 1,25(OH)D também é menos preciso em bebês. Uma vez convertido, 1,25D serve como a forma ativa da vitamina D e se liga ao receptor da vitamina D (VDR), um receptor nuclear e fator de transcrição ativado por ligante. O VDR é expresso na maioria dos tecidos e regula a diferenciação celular e a função em muitos tipos de células (EROL, et al, 2017).

Por exemplo, a expressão de VDR é encontrada em monócitos, bem como em macrófagos estimulados, células dendríticas, células assassinas naturais, células T e células B do sistema imunológico. A ativação do VDR leva à produção de produtos genéticos. Em células imunes, a ativação de VDR provoca efeitos antiproliferativos, prodiferenciativos e imunomoduladores potentes.

Muitas das doenças pulmonares crônicas têm um componente inflamatório relacionado à disfunção subjacente (EROL, et al, 2017). Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) demonstram níveis basais acentuadamente aumentados de citocinas pró-inflamatórias. Os linfócitos, especificamente os linfócitos T CD8+, estão presentes em números aumentados naqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica sintomática em comparação com aqueles sem sintomas.

Também foram encontradas associações fracas entre linfócitos T CD8+ aumentados e volume expiratório forçado diminuído em 1s (VEF₁) em pacientes com DPOC. Essas observações, entretanto, não foram confirmadas como evento primário ou resposta secundária (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

A inflamação das vias aéreas é uma das características marcantes da asma. Células T helper desreguladas e uma resposta inflamatória anormal, incluindo níveis aumentados de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, podem ser responsáveis. Essa resposta resulta na infiltração de eosinófilos, linfócitos e macrófagos nas vias aéreas. A inflamação que ocorre repetidamente por um longo tempo pode estar associada à deposição fibrosa e hipertrofia da musculatura

lisa. Aumento da degradação da elastina e aumento da expressão de proteases também foram descobertos em pacientes com asma, implicando que a doença pode não ser completamente reversível (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

Muitas dessas doenças mencionadas anteriormente têm um componente subjacente de inflamação ou disfunção imunológica relacionado à sua fisiopatologia. A deficiência de vitamina D pode ter algum papel neste processo de resposta imune alterado (BONALUMI; CAMPOS; LEAL, 2017).

3.9 Suplementação de vitamina D em crianças

As fontes naturais de vitamina D na dieta são limitadas. Alimentos ricos em vitamina D incluem peixes gordurosos (por exemplo, salmão sockeye, arenque do Atlântico cru, arenque em conserva e salmão rosa enlatado com ossos em óleo), óleos de peixe (por exemplo, fígado de bacalhau) e cogumelos shiitake secos ao sol. Nenhum deles compreende a dieta típica de adolescentes, crianças ou bebês (BONALUMI; CAMPOS; LEAL, 2017).

Alimentos fortificados, como fórmulas infantis, leite de vaca, suco de laranja, cereais matinais, queijo e manteiga são mais propensos a serem consumidos por crianças, mas contêm significativamente menor e frequentemente quantidades flutuantes de vitamina D. A fortificação de alimentos está repleta de problemas relacionados a regulamentações frouxas sobre o cumprimento dos requisitos de fortificação, bem como diminuição do consumo de alimentos e bebidas fortificados com vitamina D (LIBERMAN, 2014).

O comportamento de evitar o sol devido a preocupações com câncer de pele deixa muitos dependentes de dietas inadequadas para ingestão de vitamina D. Além da dificuldade em obter uma quantidade suficiente de vitamina D por meio de fontes dietéticas para compensar a falta de síntese cutânea de D₃, disponibilidade de vitamina D nos alimentos consumidos são frequentemente diminuídos ainda mais pelos métodos usados na preparação e no cozimento (PASCUAL-GARRIDO, 2016).

Geralmente, a suplementação oral com multivitaminas tornou-se um meio amplamente aceito de tratar as deficiências e inadequações nutricionais. A quantidade de vitamina D disponível por meio de suplementos orais carece de uniformidade ou regulamentação padronizada. Essas discrepâncias na fortificação de alimentos e as recomendações contraditórias para o uso de suplementos orais conflitam diretamente com os estudos que apoiam o uso da suplementação de vitamina D no tratamento de outras doenças que não o raquitismo nutricional (EROL, et al, 2017).

A Sociedade Brasileira de Pediatria (2014) recomenda que a dose de manutenção para crianças de 0-1 ano seja de 400-1000UI por dia e de 1-18 anos de 600-1000UI por dia. No entanto, o tratamento em caso de hipovitaminose D tem doses específicas, podendo variar de 1000-5000 UI para crianças com dose diária, e doses de 50.000 UI semanal até atingir a suficiência de vitamina D, e também tratamentos com doses mais altas, de 100.000-600.000 UI.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, que consiste na construção de uma análise ampla da literatura, cuja finalidade é a de responder uma pergunta ou hipótese, coletando pesquisas primárias dentro de critérios já estabelecidos, e analisá-los comparando os resultados obtidos em cada um dos estudos de forma crítica.

O desenvolvimento dessa revisão integrativa foi fundamentado conforme as seis etapas propostas por Gil (2018). São elas: 1. Identificação do tema e formulação da questão norteadora; 2. Definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3. Definição das informações que serão extraídas dos estudos; 4. Avaliação dos estudos; 5. Interpretação dos resultados; 6. Apresentação da revisão do conhecimento.

4.2 Pergunta da pesquisa e Estratégias de Busca

Para a formulação da pergunta norteadora, foi utilizada a estratégia PICO, descrita por Santos, Pimenta e Nobre (2007), como um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho), que tem como função fortalecer a questão da pesquisa, formando uma pergunta bem construída para maximizar as informações obtidas com o objetivo de responder uma questão clínica.

Com o tema escolhido, foi tomado como base a estratégia PICO, onde: “crianças”, “suplementação de vitamina D”, e “prevenção de doenças no trato respiratório”, foram respectivamente o paciente, a intervenção utilizada, e o desfecho esperado (demostrado no Quadro 1), da qual foi obtida a seguinte questão norteadora: “Existe evidência científica que a suplementação de vitamina D em crianças diminui a ocorrência de doenças do trato respiratório?”.

A partir da obtenção da pergunta, foram estabelecidos os seguintes descritores MeSH (Medical Subject Headings): “Respiratory Tract Diseases”, “Vitamin D”, “Child”, “Dietary supplements”; e as palavras-chave: “Supplementation”, “25-hydroxyvitamin D”, que foram utilizados com diferentes estratégias de busca para cada base de dados.

Os descritores e palavras-chave foram combinados entre si com os operadores booleanos OR e AND. Como critérios de inclusão foram utilizados: Artigos científicos com texto completo na íntegra; língua inglesa; trabalhos no período de 2011-2021.

Quadro 2: Quadro de estratégia de busca de artigos PICO (Patient, Intervention, Comparison and Outcome)

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO	OBJETIVOS
P	Paciente ou problema	Crianças
I	Intervenção	Suplementação de vitamina D
C	Controle ou comparação	–
O	Desfecho (“outcomes”)	Prevenção de síndromes respiratórias

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Como critérios de exclusão foram utilizados: artigos duplicados ou triplicados; publicações em outros idiomas; artigos que incluíssem outras doenças. As estratégias de busca estabelecidas foram baseadas em suas combinações na língua inglesa e os operadores booleanos “AND” e “OR” de forma sistemática nas bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *BIREME*.

4.3 Seleção dos artigos e análise dos dados

Nessa etapa é importante ter a busca nas bases de dados deve ser ampla e diversificada. O ideal é que todos os artigos encontrados sejam utilizados e os critérios de amostragem precisam garantir a representatividade da amostra, sendo importantes indicadores da confiabilidade e da fidedignidade dos resultados (GIL, 2018).

Para conseguir realizar a categorização dos dados pesquisados, foi utilizado um método de Gil (2018): no qual é feita por meio da sequência de duas fases. Fase 1: após finalizar a busca dos dados, assim como a leitura do resumo e conclusão dos mesmos, confirmando que estes estejam dentro dos critérios de inclusão desta pesquisa, foi dado início a fase 1, no qual esta fase é utilizada uma ficha de seleção dos dados em análise. Esta ficha tem como objetivo de sintetizar esta seleção, sendo possível de visualizar os motivos de exclusão. Na fase 2, foi realizado uma leitura completa de todos os artigos/relatos, garantindo se os dados possuem o conteúdo esperado, se sim elas são introduzidas para suceder-se a análise, caso contrário são excluídas.

Após a seleção dos estudos, foi realizado a avaliação dos materiais incluídos na revisão integrativa. Neste momento foi estabelecido o *corpus* da revisão integrativa. Os artigos selecionados foram analisados criteriosamente auxiliando na tomada de decisão sobre os

resultados encontrados nas publicações selecionadas. Sendo revisto ponto a ponto da publicação e avaliado se ainda serve, para ser analisada. Para facilitar esta análise dos artigos selecionados foram extraídas informações como: ano de publicação, tipo (desenho) de estudo realizado, população estudada, objetivo do estudo e principais resultados.

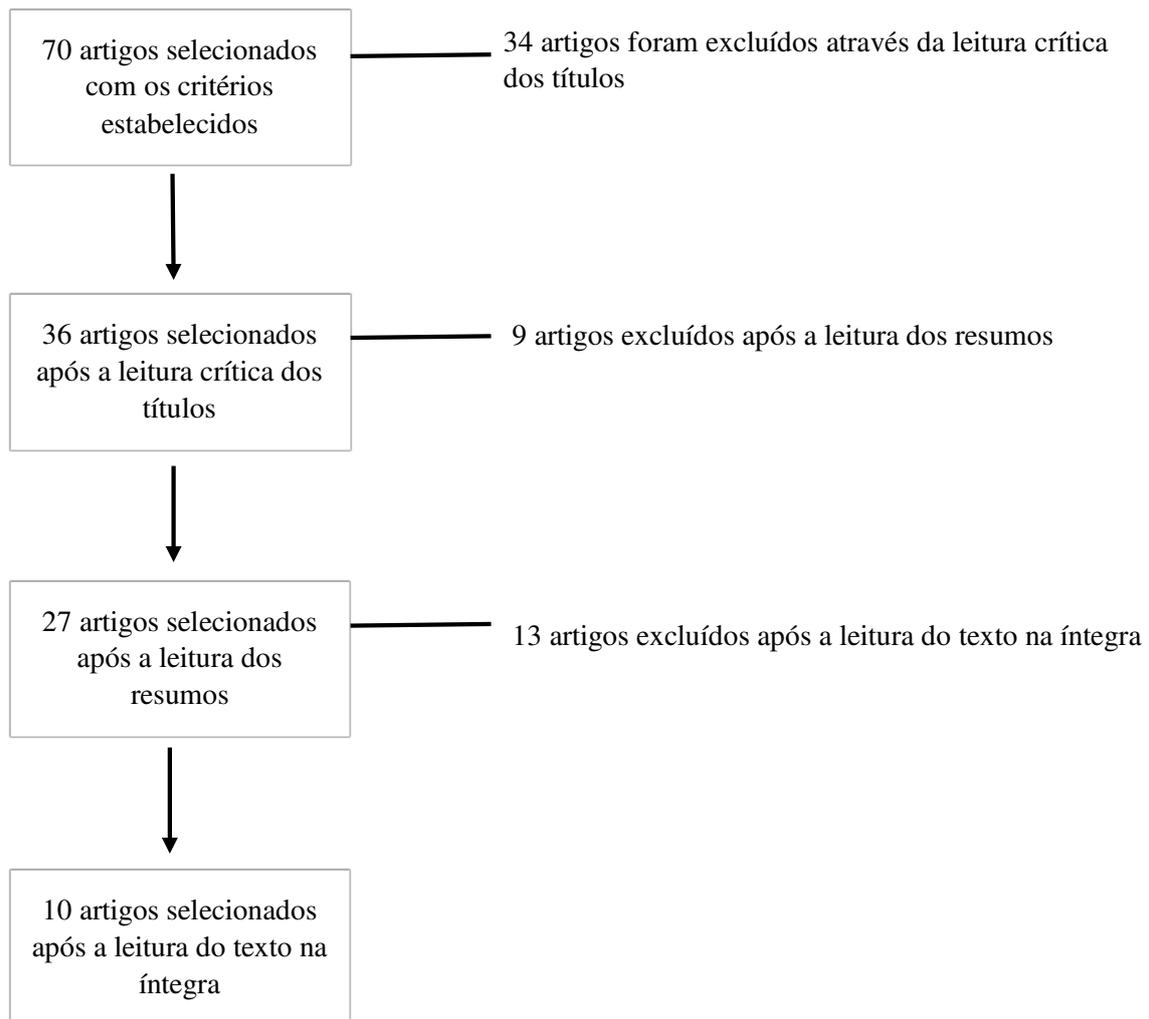
Depois de conferir se as publicações estão em conformidade com o objeto de pesquisa feita na etapa anterior, é o momento de partir para a discussão dos principais resultados na pesquisa convencional. Realizando a comparação com o conhecimento teórico, a identificação das conclusões e implicações resultantes da revisão, enfatizando as diferenças e similaridades entre os estudos. Se houver lacunas de conhecimento será possível apontar e sugerir novas pesquisas.

5 RESULTADOS

5.1 Estudos incluídos na revisão

Ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se como *corpus* da revisão integrativa 10 artigos. O fluxograma de seleção dos estudos está descrito no fluxograma abaixo:

Figura 4: Fluxograma dos artigos selecionados através da busca dos estudos nas bases de dados selecionadas.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

A amostra final para o estudo foi constituída dos 10 artigos sumarizados no quadro abaixo, sendo demonstrado os autores, os títulos de cada artigo, tipo de estudo desenvolvido, a população alvo pesquisada em cada estudo, os objetivos principais de cada estudo, e os resultados encontrados com o término de cada estudo.

Quadro 3: Resultados da análise de artigos.

Nº	Autor	Título/Ano	Local	Tipo de estudo	População pesquisada	Objetivo Principal	Resultados Encontrados
1	BALAN, K. V. et al	Vitamina D e infecções respiratórias em bebês e crianças: uma perspectiva nutri-brilho. (2013).	América do norte	Estudo de caso	Crianças e gestantes	Revisar a preocupação atual de saúde pública sobre o status da vitamina D em bebês e crianças pequenas na América do Norte.	A adequação da vitamina D é importante para manter o mecanismo de proteção chave do desenvolvimento dos pulmões, uma vez que medeia a síntese de peptídeos antimicrobianos, a defesa mais forte dos pulmões contra patógenos virais e bacterianos.
2	LARKIN, A. M. S; LASSETTER, J.	Deficiência de vitamina D e infecções respiratórias agudas em crianças menores de 5 anos: identificação e tratamento. (2014).	Países da África e Europa	Estudo de caso	Crianças menores de 5 anos.	Examinar ALRI e VDD em crianças de 5 anos ou menos.	A suplementação de vitamina D é uma intervenção de baixo custo e baixo risco que os provedores devem considerar para crianças, especialmente aquelas com alto risco para IRAB. Os médicos devem seguir as recomendações atuais ao prescrever suplementos de vitamina D para bebês e crianças.

3	RUHI A. 1, et al.	Um estudo da vitamina D e do estado nutricional em infecções recorrentes do trato respiratório em crianças de 1 a 5 anos de idade. (2019).	Índia	Ensaio clínico não randomizado	90 crianças, todas com menos de 5 anos,	Avaliar e explorar a associação da deficiência de vitamina D com infecções recorrentes do trato respiratório em crianças menores de 5 anos.	Houve uma associação significativa entre os níveis de vitamina D e infecções recorrentes do trato respiratório. É necessária educação sobre a importância e o momento da exposição ao sol. A suplementação de vitamina D de rotina é recomendada.
4	LOEB, M. et al.	Efeito da suplementação de vitamina D para a redução de infecções em crianças e adolescentes no Vietnã: um estudo de controle randomizado (2018).	Vietnã	Estudo transversal	Um total de 1300 crianças e adolescentes saudáveis com idade entre 3 anos e 17 anos	Para determinar se a suplementação de vitamina D reduz a gripe e outras infecções virais superiores do trato respiratório.	A suplementação de vitamina D não reduziu a incidência de gripe, mas infecção viral respiratória não influenza moderadamente reduzida.
5	PEÇANHA, M. B. et al.	Prevalência de deficiência de vitamina D e sua relação com fatores associados à sibilância recorrente. (2019).	Brasil	Estudo transversal	Foram incluídos 124 indivíduos no estudo com sibilância recorrente e/ou asma com idade de 0-18 anos.	Determinar a prevalência da deficiência/insuficiência de vitamina D em indivíduos com sibilância recorrente e/ou asma com idade de 0-18 anos.	As concentrações de vitamina D foram associadas diretamente com a suplementação de vitamina D até os 2 anos de idade e inversamente com eventos de sibilância no primeiro ano de vida, antecedentes pessoais de dermatite atópica e poluição ambiental.

6	GRANT, W. B. et al.	Evidência que a suplementação de vitamina D pode reduzir o risco de morte na Influenza e COVID-19 (2020).	Estados Unidos	Revisão narrativa	Crianças e adultos.	Analisar provas de que a suplementação de vitamina D pode reduzir o risco de infecções por Influenza e COVID-19 e mortes.	A proteção foi associada à administração de doses diárias de 400–1000 UI por até 12 meses e idade na inscrição de 1,00–15–99 anos. A relevância desses achados para COVID-19 não é conhecida e requer mais investigação.
7	ESPOSITO, S.	Vitamina D e infecções do trato respiratório na infância (2015).	Itália	Revisão sistemática	Crianças.	Resumir as evidências atuais sobre a ligação entre a vitamina D e as RTIs em crianças.	Outros ensaios clínicos são necessários para determinar as concentrações de 25 (OH) D associadas a um risco aumentado de RTIs e ao regime de suplementação de vitamina D ideal de acordo com o tipo de RTI, ao mesmo tempo que leva em consideração os polimorfismos do receptor de vitamina D.
8	CHANDRASHEKHARA, S. P.	Prevalência da deficiência de vitamina D em crianças com infecções no trato respiratório inferior (2019)	Índia	Estudo prospectivo transversal	69 pacientes entre crianças e adultos	Analisar a vitamina D tem um papel no crescimento do pulmão, preservando a função pulmonar e prevenindo a infecção pulmonar.	A deficiência de vitamina D é comum em crianças com LRTI, especialmente entre amamentados exclusivamente, nascidos prematuros e crianças de nível socioeconômico mais baixo.

9	JOLLIFFE, D. A. et al.	Suplementação de vitamina D para prevenir infecções respiratórias agudas: uma revisão sistemática e meta-análise de dados agregados de ensaios clínicos randomizados. (2021).	Reino Unido	Meta-análise	25 ensaios clínicos randomizados (ECR).	Examinar a ligação entre a suplementação de vitamina D e prevenção de IRA em uma meta-análise atualizada	Vários estudos observacionais e ensaios clínicos relataram que a vitamina D a suplementação reduziu o risco de gripe, enquanto outros não.
10	MARTINEAU A. R., et al.	Suplementação de vitamina D para prevenir infecções agudas do trato respiratório: revisão sistemática e meta-análise de dados individuais de participantes (2017).	Vários países	Ensaio clínicos randomizados	25 ensaios clínicos randomizados	Analisar a suplementação de vitamina D em crianças e adultos.	Em crianças e adultos, os suplementos de vitamina D reduzem as infecções agudas do trato respiratório.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

5.2 Características gerais dos estudos incluídos na revisão

Dos 10 artigos incluídos na revisão, 3 deles foram desenvolvidos em países Europeus, outros 3 em países do continente asiático, 2 na América do Norte e 1 na África e 1 na América do Sul, que foi realizado no Brasil. Quanto ao ano de realização, observou-se maior número de pesquisas publicadas no ano de 2019 (n=3). Em relação ao desenho de estudo, predominou aqueles do tipo transversal (n=3), seguidos de estudos de caso, ensaios clínicos e revisões sistemáticas com metanálise, com 2 estudos cada e ainda 1 revisão narrativa. É importante destacar que os ensaios clínicos e revisões sistemáticas são os desenhos de estudo com maior poder de gerar evidência científica de qualidade.

5.2.1 Correlação entre hipovitaminose D e Infecções no trato respiratório

As infecções do trato respiratório (ITRs) são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças. Numerosos estudos identificaram associações entre concentrações inadequadas de vitamina D e ITRs em crianças, sendo inicialmente feita a associação após uma maior incidência de infecções respiratórias ter sido encontrada entre bebês e crianças com raquitismo (ESPOSITO, 2015).

Durante a gravidez, o feto é totalmente dependente da mãe para obter vitamina D, que atravessa prontamente a placenta, de modo que os níveis de 25(OH)D no sangue do cordão umbilical estão entre 80% e 100% das concentrações maternas, e um baixo estado materno frequentemente resulta na deficiência de vitamina D do bebê durante as primeiras semanas pós-parto, portanto a suplementação de vitamina D para a gestante pode acarretar em uma queda nos casos de infecções agudas virais graves em recém nascidos (WINZENBERG; JONES, 2016).

Como a secreção de vitamina D no leite materno é limitada, as mulheres que amamentam requerem níveis séricos robustos de 25(OH)D para sustentar o status da vitamina D em lactentes. A Organização Mundial da Saúde recomenda a suplementação com 400 UI de vitamina D por dia para todas as mulheres grávidas; no entanto, devido à falta de conhecimento e adesão insuficiente, 46% dos recém-nascidos em países industrializados nascem com níveis séricos insuficientes de 25(OH)D (PEÇANHA, et al, 2019).

A faringoamigdalite é um dos principais motivos que fazem as crianças, em sua primeira infância (0-3 anos), irem para o hospital. Em sua grande maioria, a faringite e amigdalite é de origem viral, mas também pode ser causada por algumas cepas bacterianas, como o

Streptococcus pyogenes. Muitas crianças possuem episódios recorrentes, o que pode ser caracterizado como a ida ao hospital por pelo menos 7 vezes ao ano, ou quando se tem pelo menos 5 episódios de faringoamigdalite em um período de dois anos (MARCHISIO, P. et al. 2013; ESPOSITO, 2015).

Nesses casos, a amigdalite e faringite podem estar associadas com a formação de um biofilme bacteriano, fazendo com que a terapia com antibióticos não haja corretamente no tecido, pois há uma menor e não efetiva penetração do fármaco no biofilme, causando a melhora do quadro clínico, mas um conseqüente agravamento por reinfecção. Existe a hipótese de que a vitamina D possua um papel de prevenção na formação do biofilme. Estudos indicaram que a presença desse biofilme e a intervenção cirúrgica da retirada da amígdala, eram mais presentes em crianças com vitamina D abaixo do nível aceitável. No entanto, ainda são necessários mais estudos para comprovar a ação da vitamina D na prevenção da formação desses biofilmes (LARKIN, A. M. S. 2014; ESPOSITO, 2015).

Alguns estudos observacionais evidenciam que há uma correlação entre a presença de ITRs, com a deficiência ou insuficiência de vitamina D. Um estudo observacional com 996 crianças examinadas para tuberculose, destacou que o número de crianças com a forma ativa da infecção por tuberculose possuía uma maior proporção de deficiência de vitamina D quando comparado ao grupo de portadores latentes da doença, e crianças não infectadas. Entre os infectados com a forma ativa da doença, foi encontrado deficiência em 40,9% do grupo, já no grupo com tuberculose latente, apenas 20,3% apresentavam deficiência de vitamina D (JOLLIFFE, 2021).

Em Chandrashekhara (2019), um estudo prospectivo transversal realizado em um hospital com 59 crianças hospitalizadas com ITRs, demonstrou que 50 (84,7%) das crianças hospitalizadas possuíam deficiência em vitamina D.

Um estudo observacional foi realizado comparando os níveis séricos de vitamina D entre 236 crianças com pneumonia viral e 271 crianças saudáveis. Foi calculado a mediana das concentrações de 25(OH)D, atingindo a concentração de 23,7 ng/ml, no entanto, quando comparado os dois grupos, foi visto que 73,6% das crianças do grupo com pneumonia não estavam com níveis satisfatórios de vitamina D. No grupo com a patologia, a média de vitamina D atingiu 19,6 (12,3-26,4) ng/ml e no grupo saudável a mediana atingiu a quantidade de 26,6 (21,4-32,9) ng/ml. As proporções de deficiência de vitamina D (32,2% versus 19,5%) e deficiência grave (19,1% versus 0,4%) no grupo de pneumonia viral foram significativamente maiores do que as do grupo controle (GUO, et al. 2017)

Foi analisado, em um outro estudo com 226 crianças com tuberculose, que 186 (69,9%) crianças infectadas possuíam deficiência em vitamina D, enquanto 55 (20,7%) possuíam insuficiência e apenas 25 (9,4%) possuíam suficiência em vitamina D. Além disso, foi detectado que durante o tratamento as crianças que possuíam uma quantidade adequada de vitamina D, tinham uma maior chance de apresentar um resultado negativo na cultura bacteriana após 2 meses de tratamento (LARKIN, et al., 2014).

5.2.2 Suplementação de vitamina D nas infecções do trato respiratório

Um estudo randomizado relatado em Esposito (2019), com crianças de 1 a 13 anos, fez a suplementação de 1000UI de vitamina D por dia durante 8 semanas de tratamento para tuberculose. Nele foi demonstrado que o grupo que recebeu a suplementação, obteve melhores resultados clínicos e radiológicos em comparação com tratamento padrão sem a suplementação, por mais que não tenha aumentado significativamente as concentrações séricas de vitamina D, demonstrando que a suplementação seria altamente recomendada nos casos de tuberculose.

Um dos estudos, utilizando 116 crianças com histórico de otite média aguda (OMA) recorrente, receberam a intervenção (1000 UI de vitamina D por dia) versus placebo de forma randomizada por um período de 4 meses. Foi demonstrado que o número de crianças que tiveram pelo menos um episódio de OMA durante o período de observação foi significativamente menor no grupo da suplementação quando comparado ao placebo. O que corrobora com outro estudo, que demonstrou que havia uma quantidade menor de recorrências a partir da suplementação da vitamina D (MARCHISIO et al., 2013; ESPOSITO, 2019).

Em vários dos estudos foi evidenciado que crianças que estavam com o quadro de pneumonia aguda, possuíam uma maior proporção de deficiência em vitamina D. As portadoras de pneumonia grave, possuíam uma concentração média de vitamina D bem abaixo quando comparada com o grupo com pneumonia leve. Quando associados a asma, um outro estudo relacionou os níveis séricos de vitamina D em crianças com pneumonia e crianças com pneumonia e asma, e demonstrou que os níveis séricos do grupo com pneumonia e asma eram mais baixos que o com pneumonia (ESPOSITO, 2019; CHANDRASHEKHARA, 2019).

Nos estudos em que foi feita intervenção mediante a suplementação de vitamina D, não demonstraram nenhum avanço estatisticamente relevante na recuperação quando comparado com o grupo não suplementado, corroborando com uma outra pesquisa que demonstrava que a suplementação oral de curto prazo não teria efeito benéfico sobre a resolução de pneumonia grave em crianças abaixo de 5 anos de idade (MARTINEAU, et al., 2016).

Um outro estudo realizado por Larkin et. al (2014), reforçou a ideia de que a suplementação da vitamina D durante a recuperação de casos de infecções graves no trato respiratório inferior, não promoviam diferença no tempo de tratamento quando comparado com o grupo de crianças onde não havia suplementação (MAMASEKI-HOLLAND et al., 2010).

Um outro ensaio clínico randomizado com 1300 crianças com a faixa etária de 3-17 anos de idade, no Vietnã, sendo 650 crianças suplementadas com a dose de 14.000 UI semanalmente e 650 crianças placebo, e acompanhado por um período de 8 meses concluiu que a suplementação de vitamina D de 14.000 U/semana durante 8 meses não teve efeito significativo na infecção confirmada por influenza em crianças e adolescentes saudáveis. No entanto, a suplementação reduziu significativamente as infecções virais respiratórias não influenza confirmadas por RT-PCR em cerca de 25% (LOEB. M at al., 2019).

Em contrapartida, em um outro estudo, foi feita a suplementação de 100.000 U.I. de vitamina D em crianças com pneumonia, e foi avaliada a reincidência dos casos. Mesmo não havendo a avaliação dos níveis séricos, nesse estudo foi observado que as crianças que receberam a suplementação tiveram um risco significativamente menor, quando comparado com o grupo placebo, sendo 92 reincidências no grupo da suplementação contra 122 no grupo placebo. Esses resultados sugerem que a suplementação, independente dos níveis séricos, podem ser aliados na prevenção das recidivas (GUPTA, et al., 2016).

Na metanálise realizada por Jolliffe et al., foram avaliados crianças e adultos com suplementação de vitamina D, onde foi demonstrado que níveis adequados de vitamina D são responsáveis por acarretar um efeito protetor, e conseqüentemente em um menor número de infecções no trato respiratório. Foi demonstrado, no entanto, que a suplementação não está diretamente ligada com um número menor de infecções, pois, por mais que haja a suplementação, o que irá acarretar um menor número de casos é a concentração da vitamina D no sangue. Ou seja, em pacientes com concentrações abaixo de 10ng/ml a suplementação não efetuará esse efeito protetor. Esses achados sugerem que a frequência, dose e duração da suplementação são a chave para determinar os efeitos protetores ao sistema respiratório que podem ser promovidos através da suplementação dessa vitamina (JOLLIFE et al., 2021).

Com as crianças ficando aquém dos níveis diários necessários de vitamina D devido à baixa exposição ao sol, especialmente nos meses de inverno, os alimentos fortificados e a suplementação são essenciais para manter o status adequado de vitamina D em crianças pequenas. Os níveis de fortificação com vitamina D em alimentos variam de 1 µg (40 UI) por porção regulamentar para cereais prontos para comer a 2,5 µg para porções de leite fluido

(BRITO, et al, 2018), já a suplementação oral da vitamina D pode depender do regime utilizado pelo médico ou equipe de saúde (PEÇANHA, et al., 2019).

Com ingestão de 400 UI por dia (UI/d) para bebês e 600 UI/d para crianças, seria possível manter a quantidade basal de 25(OH)D específica para a idade. Esses achados sugerem que as fórmulas infantis fortificadas com vitamina D fornecem um efeito positivo sobre os níveis de vitamina D e práticas suplementares semelhantes são provavelmente eficazes no aumento do status de 25(OH)D em crianças pequenas (BALAN, et al, 2013).

O feto e o recém-nascido enfrentam um conjunto complexo de demandas imunológicas, e a vitamina D demonstra ter um papel importante no sistema imunológico inato, o que ajuda a prevenir a infecção sem a necessidade de memória imunológica da exposição anterior ao patógeno. A imunidade inata inclui a produção de peptídeos antimicrobianos, como Beta-defensinas e CAMP, por células epiteliais e leucócitos circulantes, que são capazes de matar uma variedade de patógenos respiratórios, incluindo vírus, bactérias e fungos (ESPOSITO, 2015).

Na vida pós-natal, as células epiteliais respiratórias fornecem uma barreira entre o ambiente externo e o parênquima interno e são alvos primários de patógenos respiratórios. As células epiteliais respiratórias ativam constitutivamente a vitamina D e são capazes de criar um microambiente que possui altos níveis da forma ativa da vitamina, resultando na ativação de genes a jusante, como os do CAMP. Além disso, o RNA viral aumenta a expressão de 1 α -hidroxilase, levando ao aumento da ativação da vitamina D e a aumentos adicionais no mRNA CAMP (CHANDRASHEKHARA, 2019).

Jolliffe, et al (2021), mostraram in vitro, com um modelo de célula epitelial traqueobrônquica humana com a infecção pelo vírus sincicial respiratório, que a vitamina D atenua a resposta de ocitocinas inflamatórias e quimiocinas, enquanto mantém a atividade antiviral. Esta resposta imunológica antiviral e anti-inflamatória mediada pela vitamina D pode resultar na redução da gravidade e morbidade da doença por essa infecção.

Assim, uma diminuição sazonal da defesa epitelial, um baixo nível sérico de vitamina D, e a conseqüente queda na defesa inata do hospedeiro, pode contribuir para o aumento da suscetibilidade a infecções respiratórias (SANTOS, et al, 2020).

6 CONCLUSÃO

A infância é um período durante o qual o sistema imunológico amadurece gradativamente, e as vacinações estimulam as respostas imunológicas protetoras. Acredita-se que a vitamina D tenha um papel importante na melhoria da função imunológica e na redução da inflamação. Seu metabólito ativo, 1,25(OH)₂D, demonstrou ser um importante mediador nos sistemas imunes inato e adaptativo, desencadeando vias antimicrobianas eficazes contra bactérias e vírus.

Enfim, foi possível concluir que a suplementação pode ajudar no tratamento de algumas doenças respiratórias, e a sua utilização, no intuito de alcançar a suficiência em vitamina D, a longo prazo, pode ajudar a diminuir o aparecimento de doenças respiratórias e atenuar as recidivas em crianças.

REFERÊNCIAS

- BALAN, K. V. et al, **Vitamina D e infecções respiratórias em bebês e crianças: uma perspectiva nutri-brilho**. Manual de vitamina D na saúde humana. v. 4, p. 276–297. 2013.
- BOUILLON, R.; VERLINDEN, L.; VERSTUYF, A. Is Vitamin D2 Really Bioequivalent to Vitamin D3? **Endocrinology**, v. 157, n. 9, p. 3384–3387. 2016.
- BOUILLON, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 8, p. 466. 2017.
- BONALUMI, A.; CAMPOS, E.; LEAL, F. **Oncologia Cutânea**. 1ª ed., Elsevier Editora Ltda. 2017.
- BUOLAMWINI, J.; GEBRU, T. Gender shades: Intersectional accuracy disparities in commercial gender classification. In: **Conference On Fairness, Accountability And Transparency**, p. 77-91. 2018.
- BRITO, B. B. de O. et al. **VITAMINA D: RELAÇÃO COM A IMUNIDADE E PREVALÊNCIA DE DOENÇAS**. Faculdades Integradas de Patos Curso de Medicina v. 2, n. 2, abr/jul, p. 598-608. 2017.
- CARMELIET, G.; DERMAUW, V.; BOUILLON, R. Vitamin D signaling in calcium and bone homeostasis: a delicate balance. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 29, n. 4, p. 621-631. 2015.
- CATARINO, A. M.; CLARO, C.; VIANA, I. Vitamina D–Perspectivas Atuais. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, v. 74, n. 4. 2017.
- CHANDRASHEKHARA, S. P. **Prevalence of vitamin D deficiency in children with lower respiratory tract infection**. Int J Contemp Pediatr. V. 6, p.1041-1045. 2019.
- COUTINHO, R. C. S.; SANTOS, A. F.; DA COSTA, J. G.; VANDERLEI, A. D. Sun exposure, skin lesions and vitamin D production: evaluation in a population of fishermen. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 94, n. 3, p. 279-86. 2019.
- DAMASO, E. L. et al. Does the Access to Sun Exposure Ensure Adequate Levels of 25-Hydroxyvitamin D? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, n. 3, p. 102-109. 2017.
- DAWODU, A. et al. Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study. **Nutrients**, v. 7, n. 2, p. 1081-1093. 2015.
- DE GRUIJL, F. R.; WEBB, A. R.; RHODES, L. E. Everyday sunscreen use may compromise vitamin D in temperate climates. **The British journal of dermatology**, v. 182, n. 5, p. 1312-1313. 2020.

APSIARUHI, D.; ANANTH, T. Um estudo da vitamina D e do estado nutricional em infecções recorrentes do trato respiratório em crianças de 1 a 5 anos de idade. **Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research**, vol. 6, p. 183-188. 2019.

EROL, M. et al. Vitamin D deficiency and insulin resistance as risk factors for dyslipidemia in obese children. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 115, n. 2, p. 133-139. 2017.

ESPOSITO, S. **BMC Infectious Diseases**, v.15, Artigo número: 487. 2015.

FEKETE, G. M. et al. Vitamin D status in children in Greece and its relationship with sunscreen application. **Children**, v. 8, n. 2, p. 111, 2021.

FERREIRA, C. E. dos S. et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D-25 (OH) D. **J Bras Patol Med Lab**, v. 53, n. 6, p. 377-81, 2017.

FUNG, J. L.; HARTMAN, T. J.; SCHLEICHER, R. L.; GOLDMAN, M.B. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: results from the Lifestyle and Fertility Study. **Fertility and Sterility**. Vol. 108, No. 2, P. 302-311, 2017.

GALVÃO, L. O. et al. Considerações atuais sobre a vitamina D. **Revista Brasília Médica**, v. 50, n. 4, p. 324-332, 2014.

GUO, L. Y. et al. Relationship between vitamin D status and viral pneumonia in children. **Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology**, v. 30, n. 2, p. 86-91, 2017.

GUPTA, Piyush et al. Vitamin D supplementation for treatment and prevention of pneumonia in under-five children: a randomized double-blind placebo controlled trial. **Indian pediatrics**, v. 53, p. 967-976, 2016.

GRANT, W. B. et al. **Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths**. *Nutrients*, 2020, v. 12, n. 4, abr. 2020.

HOLICK, M. F. Cancer, sunlight and vitamin D. **Journal of Clinical & Translational Endocrinology**, v. 1, n. 4, 2014.

HOLICK, M. F. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. **Anticancer Research**, v. 36, n. 3, p. 1345-1356, 2016.

HOLICK, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 18, n. 2, p. 153-165, 2017.

HOLLIS, B. W. et al. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: a randomized controlled trial. **Pediatrics**, v. 136, n. 4, p. 625-634, 2015.

JOLLIFFE, D. A. et al. **Suplementação de vitamina D para prevenir infecções respiratórias agudas: uma revisão sistemática e meta-análise de dados agregados de ensaios clínicos randomizados**, v. 9, ed. 5, p. 276-292. 2021.

LARKIN, A. M. S; LASSETTER, J. **Deficiência de vitamina D e infecções respiratórias agudas em crianças menores de 5 anos: identificação e tratamento.** *Journal of Pediatric Health Care*, v. 28, Ed. 6. 2014.

LIBERMAN, U. A. Disorders in vitamin D action. In: Endotext [Internet]. MDText. com, Inc., 2014.

LOBATO, R. V. O.; LANDIM, L. A. Micronutrientes e sistema imunológico na prevenção do COVID-19. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 4, n. 1, p. 4-7, 2021.

LOEB, M. et al. **Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial.** *Influenza Other Respi Viruses*. 2019; 13:176–183.

MANSON, J. E. et al. Vitamin D deficiency-is there really a pandemic? **The New England Journal of medicine**, v. 375, n. 19, p. 1817, 2016.

MARTINEAU A.R., JOLLIFFE D.A., HOOPER R.L., et al. **Suplementação de vitamina D para prevenir infecções agudas do trato respiratório: revisão sistemática e meta-análise de dados individuais de participantes.** *BMJ*. 2017.

MELO, M. M; RIBEIRO, C. S. C. Novas Considerações sobre a Fotoproteção no Brasil: Revisão de Literatura/New Considerations on the Photoprotection in Brazil: Literature Review. **Revista Ciências em Saúde**, v. 5, n. 3, p. 80-96, 2015.

MOWRY, E. M. et al. Vitamin D in clinically isolated syndrome: evidence for possible neuroprotection. **European Journal of Neurology**, v. 23, n. 2, p. 327-332, 2016.

NORMAN, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 2, p. 491S-499S, 2008.

PASCUAL-GARRIDO, C. et al. Low Levels of Vitamin D have a Deleterious Effect on the Articular Cartilage in a Rat Model. **Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery**, v. 12, p. 150-157, 2016.

PASSERON, T. et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. **British Journal of Dermatology**, v. 181, n. 5, p. 916-931, 2019.

PEÇANHA, M. B. et al. **Prevalência de deficiência de vitamina D e sua relação com fatores associados à sibilância recorrente.** *J. bras. pneumol.* vol.45 n.1. 2019.

PHILIP, T; JAMES, D. W. **Marabou Symposium: the changing faces of vitamin.** 2008.

RATHI, N.; RATHI, A. **Vitamin D and Child Health in the 21st Century.** 2011.

RASHIDBEYGI, E. et al. Associations of vitamin D status and metabolic dyslipidemia and hypertriglyceridemic waist phenotype in apparently healthy adults. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 12, n. 6, p. 985-990, 2018.

ROTH, D. E. et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. **Annals of The New York Academy of Sciences**. v. 1430, p. 44–79, 2018.

RUHI, A.; ANANTH, T. A study of vitamin-D and nutritional status in recurrent respiratory tract infections in children 1-5 years of age. **Pediatr Rev**, v. 6, p. 183-8, 2019.

SANTOS, R. N. et al. **Razões para evitar a deficiência de vitamina D durante a pandemia de COVID-19**. Arco. Endocrinol. Metab. v. 64 n.5. 2020.

SANTOS, H. L. B. S; ROSARIO-FILHO, N. A. **Relação entre vitamina D e doenças alérgicas**. Rev. bras. alerg. Imunopatol, vol. 35. n. 1, 2012.

SANTOS, P. M. **Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil**, 2018.

SAYEGH, L.; FULEIHAN, G. E.; NASSAR, A. H. Vitamin D in endometriosis: A causative or confounding factor? **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 63, p. 32-41, 2014.

SILVA, J. et al. Vitamina D e cancro: dos mecanismos biológicos à utilidade terapêutica. **Acta Portuguesa de Nutrição**, Porto, n. 12, p. 32-37, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes**, Brasil. Departamentos Científicos da Sociedade Brasileira de Pediatria, 2014.

SZYCHLINSKA, M. A. et al. Assessment of Vitamin D Supplementation on Articular Cartilage Morphology in a Young Healthy Sedentary Rat Model. **Nutrients**, v. 11, n. 6, p. 1260, 2019.

TORBERGSEN, A. C. et al. Vitamin K1 and 25 (OH) D are independently and synergistically associated with a risk for hip fracture in an elderly population: a case control study. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 1, p. 101-106, 2015.

VAZ, M. A. et al. Suplementação na infância e a prevenção da carência de micronutrientes: Artigo de revisão. **Revista de medicina e saúde de Brasília**, v. 6, n. 1, 2017.

VENKATESWARLU, K. M. et al. Correlation of plasma 25-hydroxy-vitamin D level with angiographic severity in coronary artery disease. **Journal of Indian College of Cardiology**, v. 8, n. 2, p. 57-60, 2018.

WINZENBERG, T; JONES, G. **Em tempo: deficiência da Vitamina D: quem precisa de suplementação?** Rev Paul Pediatr, v. 34, p. 3-4. 2016.

ZHANG, Y.P. et al. Association between vitamin D deficiency and mortality in critically ill adult patients: A meta-analysis of cohort studies. **Critical Care**, v. 18, n. 6, p. 684, 2014.

ZINGONE, F.; CIACCI, C. The Value and Significance of 25(OH) and 1,25(OH) vitamin D serum levels in adult coeliac patients: A review of the literature. **Digestive and Liver Disease**. v. 50, n. 8, p. 757-760, 2018.