

Associação entre hipovitaminose D e frequência de exacerbações pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística

Association between hypovitaminosis D and frequency of pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis

Renata Ongaratto¹, Katiana Murieli da Rosa¹, Juliana Cristina Eloi², Matias Epifanio¹, Paulo Marostica³, Leonardo Araújo Pinto¹

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

DOI: 10.1590/S1679-45082018AO4143

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre níveis de vitamina D e estado nutricional, função pulmonar e exacerbações pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Métodos:** Os níveis de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) de 37 crianças e adolescentes foram avaliados retrospectivamente. Função pulmonar, índice de massa corporal, altura para a idade, e episódios de exacerbações pulmonares foram associados aos níveis de vitamina D divididos em dois grupos: suficiente ($\geq 30\text{ng/mL}$) e hipovitaminose ($< 30\text{ng/mL}$). **Resultados:** Hipovitaminose D (25(OH)D $< 30\text{ng/mL}$) foi observada em 54% dos pacientes. O nível médio de 25(OH)D foi de $30,53 \pm 12,14\text{ng/mL}$. A função pulmonar e o estado nutricional não foram associados aos níveis de vitamina D. As exacerbações pulmonares durante um período de 2 anos ($p=0,007$) e do período de medição até o final do período de seguimento ($p=0,002$) foram significativamente associadas aos níveis de vitamina D. **Conclusão:** A hipovitaminose D esteve associada a maiores taxas de exacerbações pulmonares nesta amostra de crianças e adolescentes com fibrose cística. A hipovitaminose D deve ser mais estudada como marcador da gravidade da doença na fibrose cística. Outros estudos prospectivos e randomizados são necessários para investigar a relação causal desta associação.

Descritores: Vitamina D; Deficiência de vitaminas; Fibrose cística; Exacerbação dos sintomas; Criança; Adolescente

ABSTRACT

Objective: We evaluated the association between vitamin D levels and nutritional status, pulmonary function and pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis. **Methods:** 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels of 37 children and adolescents were retrospectively evaluated. Pulmonary function, body mass index, height for age, and pulmonary exacerbations episodes were associated with vitamin D levels divided into two groups: sufficient ($\geq 30\text{ng/mL}$) and hypovitaminosis ($< 30\text{ng/mL}$). **Results:** Hypovitaminosis D (25(OH)D $< 30\text{ng/mL}$) was observed in 54% of subjects. The mean level of 25(OH)D was $30.53 \pm 12.14\text{ng/mL}$. Pulmonary function and nutritional status were not associated with vitamin D levels. Pulmonary exacerbations over a 2-year period ($p=0.007$) and the period

Como citar este artigo:

Ongaratto R, Rosa KM, Eloi JC, Epifanio M, Marostica P, Pinto LA. Associação entre hipovitaminose D e frequência de exacerbações pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística. *einstein* (São Paulo). 2018;16(1):eAO4143.

Autor correspondente:

Renata Ongaratto
Instituto de Pesquisa Biomédicas
Avenida Ipiranga, 6.690, 2º andar – Petrópolis
CEP: 90610-000 – Porto Alegre, RS, Brasil
Tel.: (51) 3320-3350
E-mail: re_ongaratto@hotmail.com

Data de submissão:

6/6/2017

Data de aceite:

26/10/2017

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2018



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

from measurement up to the end of the follow-up period ($p=0.002$) were significantly associated with vitamin D levels. **Conclusion:** Hypovitaminosis D was associated with higher rates of pulmonary exacerbations in this sample of children and adolescents with cystic fibrosis. Hypovitaminosis D should be further studied as a marker of disease severity in cystic fibrosis. Further prospective and randomized studies are necessary to investigate causality of this association.

Keywords: Vitamin D; Avitaminosis; Cystic fibrosis; Symptom flare up; Child; Adolescent

INTRODUÇÃO

A vitamina D é reconhecida por seu papel na mineralização óssea e na homeostase do cálcio.⁽¹⁾ Evidências atuais mostram funções extraesqueléticas da vitamina D.^(2,3) Há estudos que sugerem um benefício potencial da vitamina D na saúde respiratória, embora ainda não se conheçam bem os mecanismos envolvidos.⁽⁴⁻⁷⁾

Vários distúrbios foram associados a um risco aumentado de deficiência de vitamina D, especialmente aqueles em que há má absorção, como a fibrose cística (FC).^(3,8) Trata-se da doença respiratória hereditária mais comum no mundo ocidental, com incidência estimada de 1/3.000 a 1/9.000 nascidos vivos.⁽⁸⁾ O Registro Brasileiro de Fibrose Cística (2013) atingiu um total de 2.669 pacientes registrados, sendo que 94% deles foram seguidos em centros de FC espalhados por todo o país.⁽⁹⁾ A FC está associada a doença pulmonar progressiva, insuficiência pancreática e desnutrição, que são consideradas as principais determinantes do prognóstico.⁽¹⁰⁾ As exacerbações pulmonares (EP) são uma das principais causas de morbidade e de diminuição da qualidade de vida nos indivíduos com FC. Além disso, as EP recorrentes e frequentes foram associadas à diminuição da sobrevida.^(11,12)

Níveis subótimos de vitamina D em indivíduos com FC são comuns⁽¹³⁻¹⁶⁾ e provavelmente resultam de uma combinação de fatores, como absorção inadequada, metabolismo alterado e falta de exposição solar. A hipovitaminose D na FC foi associada à maior predisposição a doenças ósseas e ao comprometimento da função pulmonar (FP).^(10,17) Existem apenas alguns estudos que ligam a vitamina D à FP ou a EP em crianças e adolescentes com FC. Assim, são necessários mais pesquisas sobre as implicações da deficiência de vitamina D nos desfechos clínicos da FC.

OBJETIVO

Investigar os níveis de vitamina D de pacientes com fibrose cística e sua associação com o estado nutricional, função pulmonar e exacerbações pulmonares.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, cuja população consistiu de pacientes com FC de 1 a 20 anos de idade, seguidos em um centro de FC, na Região Sul do Brasil. Dentre os 80 pacientes registrados, o estudo incluiu todos os que tinham dosagens de 25(OH)D disponíveis. Nos casos em que o paciente tinha mais de uma dosagem de 25(OH)D, todas foram registradas, tendo sido considerada para análise a mais recente.

Foi feita uma revisão retrospectiva de prontuários médicos e registros eletrônicos entre julho de 2013 e março de 2015. Foram incluídos os indivíduos que preencheram os critérios para a coleta de todas as variáveis (sexo, idade, genótipo, insuficiência pancreática, uso de suplementos vitamínicos e enzimas pancreáticas, altura, peso, função pulmonar, número de exacerbações e 25(OH)D). Os dados antropométricos (peso e altura) e a função pulmonar foram coletados dos prontuários médicos, em um período de 60 dias antes ou após as dosagens de 25(OH)D.

Peso e altura foram rotineiramente medidos nas consultas de retorno ambulatoriais, utilizando estadiômetro e balança digital. As medidas antropométricas foram realizadas com os pacientes vestindo roupas leves. Os dados coletados foram analisados pelo programa Anthro (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>) e Anthro Plus (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>), da Organização Mundial da Saúde (OMS).^(18,19) Os dados foram apresentados como índice de massa corporal (IMC) para idade e estatura para idade (E/I), em escores Z.

A espirometria foi realizada no acompanhamento ambulatorial de rotina. Neste estudo, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF) foram obtidos de todos os indivíduos com idade superior a 5 anos. Os dados foram avaliados com a ferramenta *on-line* produzida pela *Global Lung Function Initiative* (GLI2012) e pela *European Respiratory Society* (<http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative/spirometry-tools/desktop-individual-calculator.aspx>) e expressos como percentagem do valor preditivo.⁽²⁰⁾

Suficiência (25(OH)D ≥ 30 ng/mL), deficiência (25(OH)D < 20 ng/mL) ou insuficiência (20 a 29,9ng/mL) de vitamina D foram definidas de acordo com as diretrizes da *Cystic Fibrosis Foundation* e da *Endocrine Society*.^(21,22)

Os episódios de EP foram definidos utilizando-se os seguintes critérios: sinais e sintomas de exacerbação (febre, aumento da tosse, alteração no volume ou consistência do escarro, diminuição do apetite, perda de peso e/ou alteração no exame físico) e/ou redução de, no mínimo, 5 a 10% nos parâmetros da função pulmonar, associados ao uso de antibióticos sistêmicos.⁽¹¹⁾ O número total de exacerbações foi calculado em um período de 2

anos (ano anterior e ano de medição da vitamina D) e no período pós-dosagem da vitamina D (o período entre a medição e o final do acompanhamento) até março de 2015 (média de 5,4 meses).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sob o n.º 1.143.034, CAAE: 45768115.4.0000.5336, e foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Análise estatística

A análise descritiva dos dados foi apresentada utilizando proporções, média (desvio padrão) e/ou mediana (intervalo interquartil), dependendo das características das variáveis. O teste χ^2 foi utilizado para avaliar associações entre as variáveis categóricas. O teste de Spearman foi aplicado para avaliar a correlação entre as variáveis numéricas. As comparações de resultados categóricos e contínuos entre os grupos foram analisadas pelo teste *t* de Student e/ou pelo teste de Mann-Whitney. As análises foram realizadas usando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. As diferenças foram consideradas significativas com valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Este estudo avaliou 37 pacientes que preenchiam todos os critérios de inclusão, sendo 20 do sexo masculino (54%). Dentre os indivíduos, 65% tinham menos de 15 anos, e a média de idade foi $11 \pm 5,58$ anos. A maioria dos indivíduos com dados de genótipos disponíveis apresentava pelo menos um alelo F508del ($n=17/23$; 74%). A insuficiência pancreática foi observada em 94,6% dos indivíduos que estavam em terapia de reposição de enzimas pancreáticas. Todos os indivíduos receberam suplementos vitamínicos orais de rotina específicos para FC, conforme recomendado pela *Cystic Fibrosis Foundation* (nascimento até 12 meses: 400 a 500 UI de vitamina D3 por dia; >12 meses a 10 anos: 800 a 1.000 UI de vitamina D3 por dia; >10 anos: 800 a 2.000 UI de vitamina D3 por dia).⁽²¹⁾ O nível sérico médio de 25(OH)D foi de $30,53 \pm 12,14$ ng/mL. A hipovitaminose D (25(OH)D <30 ng/mL) foi observada em 54% da amostra, com 40,5% e 13,5% de insuficiência e deficiência de vitamina D, respectivamente. Dezesete sujeitos (46%) apresentaram valores de 25(OH)D dentro da normalidade. O estado nutricional estava dentro dos intervalos normais para a maioria dos pacientes (média do escore Z do IMC: $0,20 \pm 1,32$). Somente 8% dos pacientes apresentaram escore Z do IMC inferior a -2,0. Em relação ao parâmetro E/I, o escore Z médio foi de $-0,66 \pm 0,95$.

Realizaram testes de função pulmonar 29 indivíduos, e a percentagem média do VEF₁ preditivo foi $78,64 \pm 27,76$. Um total de 62%, 70% e 10% dos indivíduos tinham, respectivamente, um VEF₁ preditivo maior que 70%, entre 40% e 70%, e menor que 40%. As características dos pacientes estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Características iniciais da amostra do estudo (n=37)

Características	
Sexo masculino	20 (54)
Idade, anos	$11 \pm 5,58$
Pelo menos um alelo F508del (n=23)	17 (74)
Insuficiência pancreática	2 (94,6)
IMC, kg/m ² , escore Z	$0,20 \pm 1,32$
E/I, escore Z	$-0,66 \pm 0,95$
VEF ₁ , % do valor preditivo (n=29)	$78,64 \pm 27,76$
VEF ₁ >70%	18 (62)
VEF ₁ 40-70%	8 (28)
VEF ₁ <40%	3 (10)
CVF, % do valor preditivo (n=29)	$86,20 \pm 24,66$
25(OH)D, ng/mL	$30,53 \pm 12,14$
Vitamina D deficiente, <20 ng/mL	5 (13,5)
Vitamina D insuficiente, ≥ 20 a <30 ng/mL	15 (40,5)
Vitamina D suficiente, ≥ 30 ng/mL	17 (46)

Valores expressos em n (%) ou média \pm desvio padrão.

IMC: índice de massa corpórea; E/I: estatura para idade; VEF₁: volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D.

Os níveis de vitamina D foram agrupados em duas classes: suficiente (25(OH)D ≥ 30 ng/mL) e hipovitaminose (25(OH)D <30 ng/mL). Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram de $40,27 \pm 9,82$ ng/mL no grupo suficiente, e de $22,25 \pm 6,4$ ng/mL no grupo com hipovitaminose. Não houve associação entre o estado nutricional dos indivíduos medidos pelo escore Z do IMC e os níveis de vitamina D. Resultados semelhantes foram encontrados em relação à idade, escore Z da E/I e função pulmonar (Tabela 2).

As exacerbações pulmonares foram significativamente associadas a menores níveis de vitamina D. Indivíduos com baixos níveis de vitamina D apresentaram mais do que o dobro de exacerbações durante um período de 2 anos ($p=0,007$) e significativamente mais exacerbações no período após a medição da vitamina D até o final do acompanhamento ($p=0,002$), em comparação com os indivíduos com níveis de vitamina D ≥ 30 ng/mL. Os níveis de vitamina D não foram associados às admissões hospitalares.

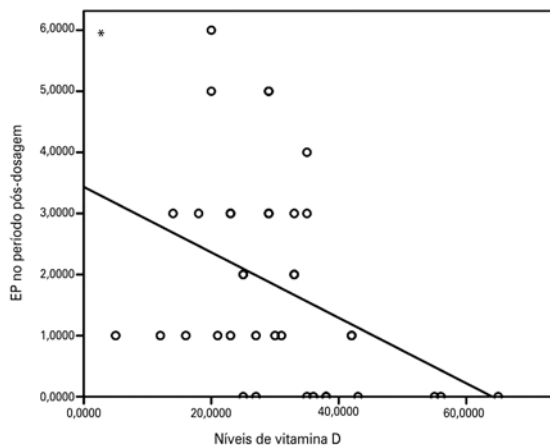
A figura 1 ilustra a correlação entre o número de exacerbações no período pós-dosagem de vitamina D e os níveis de vitamina D ($p=0,008$). A correlação entre o número de exacerbações pulmonares ao longo de um período de 2 anos e os níveis de vitamina D são mostrados na figura 2 ($p=0,004$).

Tabela 2. Comparação das características e desfechos, de acordo com níveis de vitamina D

Características e desfechos	Níveis de vitamina D		Valor de p
	Suficiente (≥30ng/mL) (n=17)	Hipovitaminose (<30ng/mL) (n=20)	
Idade, anos	14 (6-16)	9,5 (5-15)	0,517
IMC, kg/m ² , escore Z	0 (-1-0,50)	0 (0-1)	0,141
E/I, escore Z	-1 (-1-0)	-1 (-1-0)	0,232
CVF, % do valor preditivo	92 (69,75-110,50)	81 (73-96)	0,717
FEV ₁ , % do valor preditivo	86,50 (65,75-104,75)	72 (60-94)	0,354
EP no período de 2 anos	2 (0,5-4,5)	4,5 (3-8)	0,007
Admissão no período de 2 anos	0 (0-1)	0 (0-1)	0,497
EP no período após dosagem	0 (0-1)	2 (1-2)	0,002
Admissão no período após dosagem	0 (0-0)	0 (0-0)	0,869

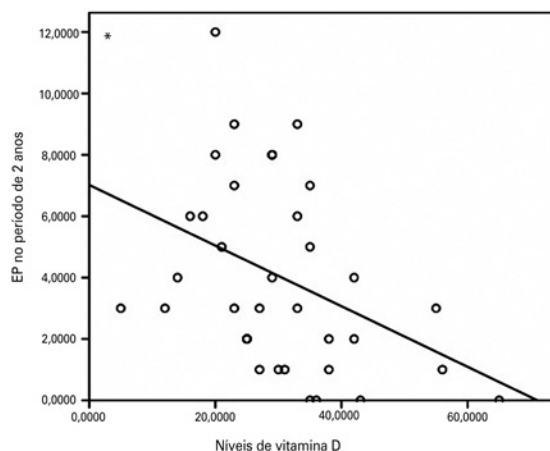
Valores expressos em medianas e intervalo interquartil.

IMC: índice de massa corpórea; E/I: estatura para idade; FEV₁: volume expiratório forçado em um segundo; CVF: capacidade vital forçada; EP: exacerbações pulmonares.



* teste de Spearman (p=0,008). EP: exacerbações pulmonares.

Figura 1. Correlação entre o número de exacerbações no período pós-dosagem de vitamina D e níveis de vitamina D



* teste de Spearman (p=0,004). EP: exacerbações pulmonares.

Figura 2. Correlação entre o número de exacerbações no período de 2 anos e níveis de vitamina D

DISCUSSÃO

A vitamina D tem sido associada à inflamação sistêmica e ao risco de infecções respiratórias em vários estudos.^(2,5,10,17) Neste estudo, os indivíduos com FC com baixos níveis de vitamina D apresentaram significativamente mais episódios de EP, que está associada à diminuição da função pulmonar ao longo do tempo.⁽¹¹⁾

A EP é um dos preditores mais importantes do desfecho da doença pulmonar em indivíduos com FC. Tem reflexo direto na qualidade de vida dos pacientes e aumenta a morbidade e o impacto nos custos de saúde. A frequência da EP foi associada à progressão da doença e à diminuição da sobrevivência.^(11,12) Embora não haja consenso sobre a definição da EP, alguns critérios para alterações nas condições do paciente são amplamente utilizados em estudos que avaliam este desfecho, como aumento da tosse, febre, perda de peso e características do escarro.^(11,23) Um diagnóstico de EP geralmente resulta na decisão por tratamento com antibióticos sistêmicos. Neste estudo, utilizamos as alterações clínicas e a prescrição de antibióticos como principais critérios para a definição de EP.

A deficiência de vitamina D foi reconhecida como possível fator associado à exacerbação dos sintomas em pacientes com FC, provavelmente prejudicando a situação inicial.^(6,7,10,17) As EP estavam claramente associadas aos níveis de vitamina D no presente estudo. Em um período de 2 anos, indivíduos com 25(OH)D <30ng/mL apresentaram significativamente mais episódios de exacerbações do que aqueles com suficiência de vitamina D. Existem poucos estudos que relacionam níveis de vitamina D e EP em crianças com FC. Em dois deles, níveis mais baixos de 25(OH)D também foram associados a taxas mais elevadas de EP.^(24,25) McCauley et al., porém, definiram exacerbações pulmonares apenas como admissão hospitalar.⁽²⁴⁾ Em estudo recente, ao contrário dos dois anteriormente mencionados, Butenko et al., mostraram não haver efeito dos níveis de vitamina D nas taxas de EP.⁽²⁶⁾ No entanto, este estudo incluiu um menor número de indivíduos (n=27). As admissões hospitalares não foram associadas aos níveis de vitamina D no presente estudo, possivelmente devido ao tamanho limitado da amostra e/ou porque elas não sejam tão frequentes quanto as EP.

Não está claro se o aumento dos níveis de vitamina D em indivíduos com FC promoveria melhora da condição pulmonar. Estudo piloto envolvendo suplementação com alta dose de colecalciferol (vitamina D3) ou placebo no momento em que os adultos foram admitidos por EP observou tendência para melhores resultados clínicos e mais dias sem antibioticoterapia em um período de 6 meses.⁽²⁷⁾ Mais estudos de intervenção seriam

necessários para uma confirmação definitiva das associações causais.

Os possíveis efeitos imunomoduladores da vitamina D relatados em vários estudos poderiam explicar seu provável papel na prevenção de exacerbações pulmonares.^(1,2,28) Grossmann et al., mostraram que a suplementação de vitamina D em altas doses estava associada à redução de duas citocinas inflamatórias: a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa.⁽²⁹⁾ Um grande estudo escandinavo com pacientes com FC encontrou correlação inversa significativa entre 25(OH)D e imunoglobulina G.⁽¹⁷⁾ Herscovitch et al., concluíram que a suplementação com vitamina D pode ser usada para modular a resposta imune e inflamatória em indivíduos com FC. No entanto, podem ser necessárias doses maiores do que as rotineiramente utilizadas.⁽⁵⁾ A classificação atual dos níveis de 25(OH)D foi baseada em valores considerados ótimos para a manutenção da saúde óssea.⁽²²⁾ Assim, talvez sejam necessários níveis mais altos para promover as funções extraesqueléticas da vitamina D. Não se sabe com certeza qual seria a dose de suplementação adequada, independente da finalidade. Outros estudos também relataram que os indivíduos com FC podem exigir doses adicionais de vitamina D para manter valores de 25(OH)D acima de 30ng/mL.^(27,30) Isso pode explicar a alta frequência de deficiência de vitamina D, mesmo em indivíduos que fazem uso de suplementação oral rotineira. No presente estudo, foram receitados suplementos vitamínicos de rotina para todas as crianças e adolescentes com FC. Apesar disso, mais da metade dos indivíduos apresentou níveis subótimos de vitamina D. Um estudo transversal prévio com pacientes pediátricos com FC descreveu prevalência de deficiência de vitamina D ainda maior (95%), usando o mesmo nível de corte.⁽¹⁵⁾ Dois outros estudos com crianças e adolescentes com FC encontraram prevalência de níveis subótimos de vitamina D de 7% e 37% da amostra.^(13,16) No entanto, os pontos de corte foram menores do que o recomendado atualmente (<25nmol/L ou 10ng/mL e <50nmol/L ou 20ng/mL, respectivamente).

O presente estudo não encontrou correlação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a função pulmonar. Embora estudos em adultos com FC tenham demonstrado associação entre níveis baixos de 25(OH)D e função pulmonar reduzida,^(7,17) outros estudos em crianças não encontraram tais associações.^(14,16) A população do nosso estudo não apresentou *deficits* severos na função pulmonar, o que pode sugerir que o impacto da hipovitaminose D no VEF₁ e na CVF seja maior com a progressão da doença. Uma explicação semelhante pode ajudar a compreender a ausência de associação entre a vitamina D e o IMC e a E/I.

Este estudo teve algumas limitações. Primeiro, a natureza retrospectiva pode limitar as conclusões, mas outros estudos prospectivos podem ajudar a confirmar ou rejeitar estes resultados. O tamanho da amostra foi relativamente pequeno, mas semelhante ao de estudos anteriores que investigaram EP como desfecho clínico.

No presente estudo, a hipovitaminose D foi associada a maiores taxas de EP em crianças e adolescentes com FC. Levando em conta as evidências atuais sobre o importante impacto da vitamina D na imunidade, inflamação e saúde pulmonar, é essencial pesquisar a hipovitaminose D em indivíduos com FC. O uso de doses mais elevadas de vitamina D como terapêutica adjuvante para retardar a progressão da doença parece promissor. Porém, mais estudos controlados randomizados são necessários para comprovar este possível benefício.

CONCLUSÃO

Nesta amostra de crianças e adolescentes com fibrose cística, a hipovitaminose D foi associada a maiores taxas de exacerbações pulmonares. É possível que a hipovitaminose D seja indicada como marcador da gravidade da doença na fibrose cística, uma vez que trata-se de um possível fator associado à exacerbação dos sintomas e ao agravamento da doença de base. Outros estudos prospectivos e randomizados são necessários para investigar a relação causal desta associação.

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital São Lucas e à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, por oferecerem todas as condições para a realização do presente estudo.

REFERÊNCIAS

1. Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front Physiol.* 2014;5:248. Review.
2. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:60-81. Review.
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65. Review.
4. Hendryx M, Luo J. A test of vitamin D benefits on respiratory health mediated through inflammatory markers. *Chron Respir Dis.* 2015;12(1):24-30.
5. Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):154-62. Review.
6. Moustaki M, Loukou I, Priftis KN, Douros K. Role of vitamin D in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *World J Clin Pediatr.* 2017;6(3):132-42. Review.
7. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the Third national health and nutrition examination survey. *Chest.* 2005;128(6):3792-8.
8. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31. Review.

9. Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC). Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Relatório anual de 2012 [Internet]. 2012 [citado 2015 Abr 17]. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2016/03/REBRAFC_2012.pdf
10. 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 Cys Fibros*. 2015;14(4):497-506.
11. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7. Review.
12. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):393-400.
13. Neville LA, Ranganathan SC. Vitamin D in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(1-2):36-41.
14. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(6):1694-9.
15. Grey V, Atkinson S, Drury D, Casey L, Ferland G, Gundberg C, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics*. 2008;122(5):1014-20.
16. Chavasse RJ, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. Serum vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(2):119-22.
17. Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, Karpati F, Fluge G, Hollsing A, Knudsen PK, Lindblad A, Mared L, Pressler T, Hjelte L; Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium. Inverse relation between vitamin D and serum total immunoglobulin G in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(1):102-9.
18. World Health Organization (WHO). WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2. Software for assessing growth and development of the world's children [Internet]. Geneva: WHO; 2011 [cited 2013 Aug 15]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/software/anthro_pc_manual_v322.pdf
19. World Health Organization (WHO). Who AnthroPlus for personal computers. Software for assessing growth of the world's children and adolescents [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 2013 Aug 15]. Available from: http://www.who.int/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf
20. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
21. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, Marshall BC, Borowitz D; Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1082-93.
22. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3908.
23. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr*. 2006;148(2):259-64. Review.
24. McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, Regelman WE, Moran A, Polgreen LE. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(2):198-204.
25. Vanstone MB, Egan ME, Zhang JH, Carpenter TO. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(5):441-6.
26. Butenko T, Rodman J, Praprotnik M, Aldeco M, Lepej D, Krivec U. Vitamin D serum level and pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis [Abstract]. *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl 57):P1194.
27. Grossmann RE, Zughaiier 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.
28. Finklea JD, Grossman RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Adv Nutr*. 2011;2(3):244-53. Review.
29. Grossmann RE, Zughaiier 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.
30. Shepherd D, Belessis Y, Katz T, Morton J, Field P, Jaffe A. Single high-dose oral vitamin D 3 (stoss) therapy - a solution to vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis? *J Cys Fibr*. 2013;12(2):177-82.