



# Prevalência de deficiência de vitamina D e sua relação com fatores associados à sibilância recorrente

Mirna Brito Peçanha<sup>1,2,a</sup>, Rodrigo de Barros Freitas<sup>1,b</sup>, Tiago Ricardo Moreira<sup>1,c</sup>, Luiz Sérgio Silva<sup>1,2,d</sup>, Leandro Licursi de Oliveira<sup>3,4,e</sup>, Sílvia Almeida Cardoso<sup>1,2,f</sup>

1. Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa (MG) Brasil.
  2. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa (MG) Brasil.
  3. Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa (MG) Brasil.
  4. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa (MG) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0003-3859-5612>  
b. <http://orcid.org/0000-0001-9126-3188>  
c. <http://orcid.org/0000-0002-6606-4942>  
d. <http://orcid.org/0000-0002-3517-6941>  
e. <http://orcid.org/0000-0003-4353-7011>  
f. <http://orcid.org/0000-0001-6586-6591>

**Recebido:** 4 dezembro 2017.

**Aprovado:** 26 março 2018.

Estudo realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa (MG) Brasil.

## INTRODUÇÃO

Estudos em modelos animais e em seres humanos têm demonstrado uma associação de concentrações baixas de vitamina D com atopias e afecções do trato respiratório. O mecanismo que explica tal associação ainda não é bem esclarecido. As pesquisas têm sugerido que tal mecanismo se deve aos efeitos do status da vitamina D na regulação do sistema imunológico.<sup>(1)</sup>

O receptor da vitamina D é expresso em várias células do sistema imune, como macrófagos, monócitos, células dendríticas e células *natural killer*, assim como linfócitos T e B. A ligação da forma ativa da vitamina D ao receptor leva ao aumento da atividade imunomoduladora que mantém o equilíbrio entre a resposta imunológica celular (Th1) e a resposta humoral (Th2), além de estimular as células T reguladoras.<sup>(2)</sup>

A prevalência das doenças atópicas, principalmente as doenças respiratórias crônicas, como a asma e a sibilância recorrente na infância, vem aumentando tanto no Brasil como no mundo. Elas apresentam uma importante causa de morbidade e mortalidade na faixa etária pediátrica. São consideradas um problema de saúde pública por afetar a qualidade de vida desses pacientes, dado o uso

frequente do sistema de saúde, gerando grande impacto econômico.<sup>(3,4)</sup>

Vários fatores de risco são associados a sibilância recorrente e asma: pequeno calibre das vias aéreas, função pulmonar diminuída ao nascimento, infecções respiratórias virais, poluição ambiental, animais de estimação, ida precoce para creches, tabagismo passivo, histórico parental de asma, atopia e obesidade, bem como fatores socioeconômicos. Nesse contexto, a vitamina D ganha um papel de destaque como um dos fatores de risco para o aumento da prevalência de doenças alérgicas.<sup>(5)</sup> Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi analisar a prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D e sua relação com fatores associados à sibilância recorrente e asma em uma população de crianças com esse sintoma/doença.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado com 124 pacientes pediátricos, em seguimento no Serviço de Pneumologia do Centro de Referência Estadual de

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar a prevalência da deficiência/insuficiência de vitamina D em indivíduos com sibilância recorrente e/ou asma com idade de 0-18 anos e residentes na microrregião de Viçosa (MG) atendidos em um centro de referência e determinar sua associação com os principais fatores de risco para sibilância. **Métodos:** Estudo transversal utilizando um questionário semiestruturado por entrevistadores treinados, aplicado aos responsáveis pelos participantes do estudo. Foram obtidas informações sobre características gerais da sibilância recorrente, fatores sociodemográficos, ambientais e biológicos gerais e aqueles relacionados à atopia. A magnitude da associação estatística foi avaliada por meio do cálculo da OR e IC95% obtidos por regressão logística múltipla. **Resultados:** Foram incluídos 124 indivíduos no estudo. A prevalência da deficiência/insuficiência de vitamina D na amostra foi de 57,3%. Observaram-se associações da deficiência/insuficiência de vitamina D com sibilância no primeiro ano de vida, antecedentes pessoais de dermatite atópica, poluição ambiental e suplementação de vitamina D até os 2 anos de idade. **Conclusões:** A prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D foi alta em nossa amostra. 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.

**Descritores:** Vitamina D; Asma; Sons respiratórios; Menores de idade.

### Correspondência para:

Sílvia Almeida Cardoso. Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Avenida P. H. Rolfs, s/n, Campus Universitário, CEP 36570-900, Viçosa, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3899-4083. E-mail: silvia.cardoso@ufv.br

Financiamento: Nenhum.

Atenção Especializada no município de Viçosa (MG), no período entre novembro de 2016 e setembro de 2017. O presente estudo foi previamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa e aprovado com o número de parecer de 1.713.903.

O Centro Estadual de Atenção Especializada é o único serviço de saúde de referência para pneumologia pediátrica da microrregião de Viçosa, atendendo em torno de 20 municípios. O atendimento é realizado por uma equipe interdisciplinar composta por profissionais das áreas de fisioterapia, nutrição, psicologia, enfermagem, assistência social e medicina em parceria com a Universidade Federal de Viçosa.

Na seleção da amostra do presente estudo foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: pacientes sibilantes recorrentes e asmáticos de ambos os sexos em seguimento no referido ambulatório cujos responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido; residentes em Viçosa e microrregião durante o período da coleta; e idade entre 0 e 18 anos. Os critérios de exclusão do estudo foram os seguintes: pacientes que se recusaram a participar da pesquisa e aqueles que apresentavam outras doenças associadas (cardiopatias, fibrose cística, doença do refluxo gastroesofágico, pneumonia, tuberculose pulmonar, displasia broncopulmonar, paralisia cerebral, malformações congênitas pulmonares, imunodeficiências e bronquiolite obliterante pós-infecciosa). Foi utilizado um questionário semiestruturado, baseado no questionário padronizado *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, incluindo variáveis sociodemográficas (sexo, etnia, faixa etária, escolaridade da mãe e do pai, renda familiar e frequência em creche ou escola).<sup>(6)</sup>

Durante o período de estudo foram coletadas duas amostras de sangue periférico de cada paciente (um tubo sem anticoagulante para a análise de vitamina D e um tubo contendo EDTA para a realização de hemograma). As concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D foram mensuradas por meio de um imunoensaio competitivo por quimioluminescência (DiaSorin, Stillwater, MN, EUA). A variável de desfecho, concentração sérica de vitamina D, foi expressa em ng/ml, sendo deficiência, insuficiência e suficiência definidos como valores menores que 20, entre 21 e 29 e maiores que 30, respectivamente.<sup>(7)</sup>

### Análise estatística

Na análise estatística das variáveis foram estimadas as frequências absolutas e relativas. Para as variáveis numéricas contínuas, também foram descritas médias e seus respectivos desvios-padrão na análise da normalidade da distribuição. Para testar a independência das variáveis explicativas em relação à variável de desfecho foi utilizado o teste do qui-quadrado, sendo consideradas para a etapa multivariada aquelas que apresentaram diferenças significativas em nível menor ou igual a 20% ( $p \leq 0,20$ ). Como a variável vitamina D não atendeu aos pressupostos de regressão linear,

optou-se pelo uso da regressão logística. Para isso, a variável foi categorizada em suficiente ou insuficiente/deficiente. A magnitude da associação estatística entre as concentrações de vitamina D e as demais variáveis foi avaliada utilizando-se a razão de chances e seu respectivo intervalo de confiança de 95%, obtidos por meio de regressão logística múltipla. Foi utilizado o pacote estatístico Stata, versão 10 (Stata Corp, College Station, TX, EUA).

Considerando-se os objetivos da pesquisa, para a seleção do modelo final da regressão foi empregado o método de inclusão de todas as variáveis explicativas significativas no modelo ( $p < 0,20$ ) na análise bivariada. As variáveis foram então selecionadas de acordo com sua significância estatística. A equação foi avaliada em cada etapa, e o procedimento foi repetido até que as variáveis que permaneceram na equação final apresentassem um valor de  $p \leq 0,05$ , sendo essas responsáveis pela explicação da variância observada na variável de desfecho.

## RESULTADOS

Durante o período estudado, 124 pacientes cadastrados no ambulatório de pneumologia infantil do Centro Estadual de Atenção Especializada participaram da pesquisa. Verificou-se que a maioria era do sexo masculino, declarados não brancos (pardos, mulatos ou negros) e com média de idade de  $5,8 \pm 4,6$  anos. A maioria dos participantes frequentava creche ou escola, e 77 (62,1%) nasceram de parto cesáreo. Da amostra, 97 participantes (78,2%) tinham renda familiar mensal de até dois salários mínimos. Outros dados sociodemográficos encontram-se na Tabela 1.

Em relação às características clínicas, um pouco mais da metade dos indivíduos apresentara quadros de sibilância no primeiro ano de vida assim como nas últimas quatro semanas. Nos últimos 12 meses que antecederam a entrevista, 67 (54,0%) utilizaram serviços de urgência e 37 (29,8%) necessitaram internação hospitalar devido a quadros de exacerbação da sibilância (Tabela 2).

A prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D entre os participantes foi de 57,3%. Não houve diferença significativa nas concentrações de vitamina D em relação à variável etnia. Entretanto, observaram-se concentrações significativamente maiores de vitamina D nos indivíduos da faixa etária de 0-36 meses em comparação aos da faixa de 37-72 meses (Figura 1).

No momento da entrevista, das crianças com até 24 meses de idade ( $n = 21$ ), 57,1% estavam fazendo suplementação de vitamina D conforme preconizada pela Sociedade Brasileira de Pediatria.<sup>(8)</sup> Porém, foi observado que 50,8% da amostra estudada não realizaram suplementação de vitamina D nos primeiros 2 anos de vida.

Na análise bivariada, as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,20$  para a dosagem de vitamina D foram as seguintes: início da sibilância antes do primeiro ano de vida, diagnóstico médico de asma, antecedentes

**Tabela 1.** Características sociodemográficas da população estudada (N = 124), Viçosa (MG) 2016-2017.

Características	n	%
<b>Faixa etária</b>		
Menos de 3 anos	31	25,0
3-6 anos	47	37,9
Mais de 6 anos	46	37,1
<b>Sexo</b>		
Feminino	48	38,7
Masculino	76	61,3
<b>Etnia</b>		
Branços	25	20,2
Não brancos	99	79,8
<b>Escolaridade da mãe</b>		
8 anos ou menos	41	33,1
9 a 11 anos	33	26,6
12 ou mais anos	50	40,3
<b>Escolaridade do pai</b>		
8 anos ou menos	72	58,1
9 a 11 anos	21	16,9
12 ou mais anos	30	24,2
Não respondeu	1	0,8
<b>Renda familiar, salários mínimos</b>		
≤ 1	54	43,5
[1-2]	43	34,7
> 2	27	21,8
<b>Frequente creche ou escola</b>		
Não	28	22,6
Sim	96	77,4

peçoais de dermatite atópica, antecedentes familiares de rinite, frequentar creche ou escola, ter no domicílio animal antes do nascimento, poluição ambiental, uso de corticoide oral nas exacerbações, suplementação de vitamina D nos primeiros dois anos de vida, aleitamento materno e eosinofilia. Após a regressão logística múltipla, as variáveis que permaneceram associadas à dosagem de vitamina D foram início da sibilância até o primeiro ano de vida, antecedentes pessoais de dermatite atópica, poluição ambiental e suplementação da vitamina D nos primeiros dois anos de vida (Figura 2).

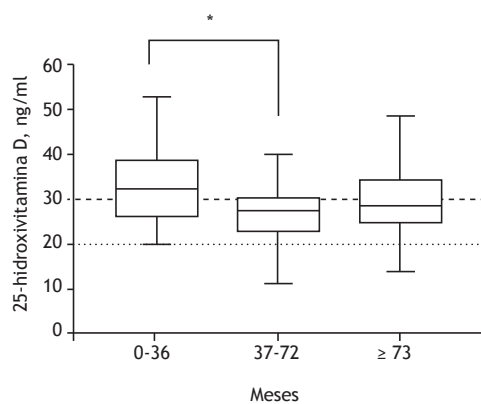
## DISCUSSÃO

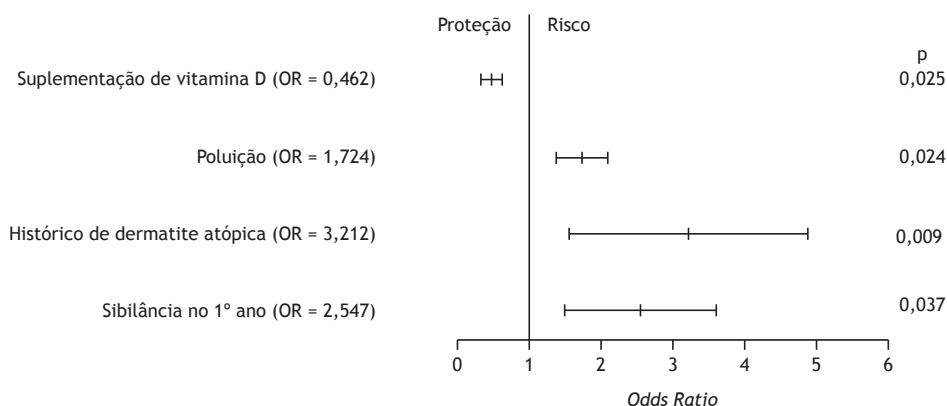
Na presente casuística, o primeiro dado relevante foi evidenciar a prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D (57,3%) em pacientes com sibilância recorrente e asma cadastrados em nosso serviço. Em uma revisão sistemática, foi observada a deficiência/insuficiência de vitamina D em 55,2% das crianças com asma, sendo os níveis médios de 25-hidroxivitamina D significativamente menores em crianças asmáticas em comparação com crianças não asmáticas.<sup>(9)</sup>

De forma crescente, estudos na literatura sugerem a existência de uma relação entre as concentrações séricas baixas de vitamina D e sintomas respiratórios, presumivelmente devido aos efeitos imunomoduladores

**Tabela 2.** Características clínicas da população estudada (N = 124), Viçosa (MG) 2016-2017.

Características	n	%
<b>Início da sibilância antes de 12 meses</b>		
NÃO	55	44,4
SIM	69	55,6
<b>Sibilância nas últimas 4 semanas</b>		
NÃO	54	43,5
SIM	70	56,5
<b>Idas na emergência nos últimos 12 meses</b>		
NÃO	57	46,0
SIM	67	54,0
<b>Necessidade de internação</b>		
NÃO	87	70,2
SIM	37	29,8
<b>Diagnóstico de pneumonia</b>		
NÃO	84	67,7
SIM	40	32,3
<b>Internação por pneumonia</b>		
NÃO	92	74,2
SIM	32	25,8
<b>Recebeu tratamento com corticoide inalatório</b>		
NÃO	34	27,4
SIM	90	72,6
<b>Atualmente recebendo tratamento com corticoide Inalatório</b>		
NÃO	65	52,4
SIM	59	47,6
<b>Recebeu tratamento com antagonista de receptor de leucotrienos</b>		
NÃO	113	91,1
SIM	8	6,5
NÃO SEI	3	0,3
<b>Uso de corticoide oral</b>		
NÃO	12	9,8
SIM	111	90,1
NÃO SEI	1	0,1

**Figura 1.** Estratificação das concentrações séricas de vitamina D, quantificadas por quimioluminescência, de acordo com a faixa etária. (...) limite para deficiência e (---) limite para insuficiência. \*p < 0,04.



**Figura 2.** Fatores independentes de proteção e risco para deficiência/insuficiência de vitamina D na população estudada (N = 124), Viçosa (MG), 2016-2017.

da vitamina D.<sup>(9)</sup> O aumento da prevalência da deficiência/insuficiência desse micronutriente na população pediátrica é atualmente considerado um problema de saúde pública. Mudanças nos fatores ambientais associados aos novos estilos de vida urbanos, como permanecer mais tempo em lugares fechados, pouca exposição solar e vida sedentária, podem se associar ao aumento da prevalência dessa condição.<sup>(9)</sup>

No presente estudo, a poluição ambiental mostrou associação inversa com as concentrações séricas de vitamina D. É sabido que as regiões mais poluídas, principalmente as que apresentam alto teor de ozônio, o que é comum em grandes cidades, tendem a absorver a radiação solar ultravioleta do tipo B, acarretando a redução da eficácia da exposição ao sol na produção de vitamina D na pele.<sup>(10)</sup>

Um estudo realizado comparando as concentrações séricas de vitamina D entre lactentes que vivem em uma região de Nova Deli, Índia, com altos níveis de poluição atmosférica, e crianças de uma área menos poluída constatou que as crianças que vivem em áreas de alta poluição atmosférica tinham um risco aumentado de desenvolver deficiência de vitamina D e raquitismo.<sup>(10)</sup>

No nosso estudo, também observamos associações da menor concentração sérica de vitamina D com o início da sibilância no primeiro ano de vida e antecedentes pessoais de dermatite atópica. Sabe-se que as infecções virais, especialmente as causadas por vírus sincicial respiratório e rinovírus, são as principais causas de sibilância nos primeiros anos de vida.<sup>(11)</sup> Dados epidemiológicos têm evidenciado uma relação entre a deficiência de vitamina D e o aumento da susceptibilidade a infecções virais agudas do trato respiratório.<sup>(12)</sup> Um estudo caso-controle investigou a gravidade da deficiência de vitamina D e sua associação com sibilância recorrente em crianças com menos de 3 anos de idade.<sup>(13)</sup> Os autores relataram que, a cada diminuição de 10 ng/mL na concentração de vitamina D, houve um aumento de 7,25% da probabilidade de sibilância. Os resultados sustentam a hipótese de que baixas concentrações séricas de vitamina D se

associam à morbidade respiratória em lactentes com sibilância recorrente.<sup>(13)</sup>

A dermatite atópica é uma doença recidivante, com evolução crônica e de etiologia desconhecida. Tem como principal característica a deficiência da função da barreira cutânea devido ao metabolismo anormal de lipídeos, determinando uma pele mais seca. Outro fator importante na doença é o desvio imune para uma resposta Th2, levando à maior produção de IL-4, IL-13 e IgE. Essas interleucinas podem suprimir a produção de peptídeos antimicrobianos, ocasionando alteração na microbiota cutânea e, consequentemente, maior suscetibilidade a infecções cutâneas, principalmente por *Staphylococcus aureus*.<sup>(14)</sup>

Estudos laboratoriais sugerem que a vitamina D estimula a expressão de peptídeos antibacterianos, como a catelicidina e filagrina, fortalecendo a imunidade inata e aumentando a capacidade microbicida contra fungos, vírus e bactérias, especialmente o *S. aureus*, que contribui para a inflamação persistente na pele. Um estudo realizado com pacientes portadores de dermatite atópica verificou uma relação inversa entre as concentrações séricas de vitamina D e a doença. Em uma meta-análise, observou-se que a vitamina D exerce um importante papel na melhora dos sintomas de dermatite atópica.<sup>(15,16)</sup>

Há evidências crescentes do efeito protetor da ingestão materna de vitamina D durante a gravidez para a sibilância e a dermatite atópica. Em um estudo de coorte com 239 crianças objetivando avaliar as associações das concentrações de 25-hidroxivitamina D no sangue do cordão umbilical com asma, sibilância, rinite alérgica e dermatite atópica desde o nascimento até os 5 anos de idade, verificou-se uma associação inversa entre a concentração sérica dessa vitamina e o risco de sibilância precoce transitória, além de dermatite atópica nos primeiros anos de vida, sugerindo que a adequada ingestão de vitamina D e sua concentração ideal no soro podem reduzir o risco de sibilância, especialmente de sibilância induzida por vírus.<sup>(15,16)</sup>

Foi interessante constatar no nosso estudo que houve uma alta prevalência de pacientes que não realizaram

a suplementação de vitamina D até os 2 anos de idade, conforme o preconizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria.<sup>(7,17)</sup> A suplementação de vitamina D para pacientes com sibilância recorrente e asma ainda é um assunto controverso; porém, a suplementação universal de vitamina D nos primeiros 2 anos de vida já está bem estabelecida para a saúde óssea. Sabendo-se que a suplementação de vitamina D no início da vida diminui o risco de deficiência desse micronutriente, torna-se relevante a conscientização dos profissionais de saúde e dos familiares sobre a importância dessa estratégia de política pública.<sup>(18)</sup>

Embora, no presente estudo, as concentrações de vitamina D não tenham se associado às exacerbações, avaliadas por meio de internações hospitalares, visitas a unidades de emergência e uso de corticoide oral, muitos estudos indicam a referida associação.<sup>(19,20)</sup>

Algumas limitações devem ser consideradas na presente pesquisa. Por se tratar de um estudo transversal não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito, mas sim de associações. Em estudos utilizando questionários há também o viés de memória. Numa tentativa de minimizar esse viés, foram utilizados dados secundários a partir dos prontuários dos pacientes do serviço; os prontuários são semiestruturados, permitindo maior confiabilidade na obtenção de dados.

Como ponto forte, o cálculo amostral permite a inferência dos dados, e, além disso, os resultados encontrados no presente estudo podem motivar outras pesquisas, principalmente no Brasil, com o objetivo de esclarecer o real papel da vitamina D no sistema imunológico e sua relação com doenças atópicas, tendo

em vista que a deficiência/insuficiência de vitamina D é um fator ambiental modificável por maior exposição solar e/ou sua suplementação.<sup>(9)</sup>

Vários trabalhos têm demonstrado a alta prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D e a sua importância, não só para saúde óssea, mas também para outras doenças imunomediadas, embora os mecanismos patogênicos envolvidos ainda não estejam completamente esclarecidos.<sup>(21)</sup> O presente estudo demonstra a prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D em pacientes pediátricos com sibilância recorrente e asma atendidos em um serviço especializado no município de Viçosa (MG). As concentrações de vitamina D foram associadas inversamente a eventos de sibilância no primeiro ano de vida, antecedentes pessoais de dermatite atópica, assim como com poluição ambiental. A suplementação de vitamina D apresentou-se como um fator protetor para a população estudada. Ensaios clínicos ainda são necessários para esclarecer o papel da concentração sérica da vitamina D na sibilância infantil, na asma e em outras doenças atópicas, bem como definir níveis ótimos de vitamina D para a prevenção dessas patologias.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos voluntários que participaram do projeto de pesquisa, a equipe interdisciplinar do Centro Estadual de Atenção Especializada e aos alunos da graduação do Curso de Medicina da Universidade Federal de Viçosa: Eduardo Teles Lima Lopes, Alexsandra de Ávila Durães Jannoti Fontes e Murilo de Melo Villen Favaro de Oliveira.

## REFERÊNCIAS

- Yang HK, Choi J, Kim WK, Lee SY, Park YM, Han MY, et al. The association between hypovitaminosis D and pediatric allergic diseases: A Korean nationwide population-based study. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(4):64-9. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3957>
- Han YY, Forno E, Celedón JC. Vitamin D Insufficiency and Asthma in a US Nationwide Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;5(3):790-796.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.013>
- Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *The Lancet.* 2014;383(9928):1593-604. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60615-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60615-2)
- Graham RJ, Rodday AM, Weidner RA, Parsons SK. The Impact on Family of Pediatric Chronic Respiratory Failure in the Home. *J Pediatr.* 2016;175:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.009>
- de Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JÁ, Silva AR, Bianca AC. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saude Publica.* 2016;50:15. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050005100>
- Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New-Zealand: an international comparison using the Isaac protocol. *Eur Respir J.* 1993;6(10):1455-61.
- Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):411-33.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Endocrinologia. Guia Prático de Atualização: Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. 2016 Dec;1.
- Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lung India.* 2017;34(4):355-363. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.209227>
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyl JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child.* 2002;87(2):111-3. <https://doi.org/10.1136/adc.87.2.111>
- Jackson DJ, Lemanske RF. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(4):513-22, vi. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2010.08.004>
- Monlezun DJ, Bittner EA, Christopher KB, Camargo CA, Quraishi SA. Vitamin D status and acute respiratory infection: cross sectional results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *Nutrients.* 2015;7(3):1933-44. <https://doi.org/10.3390/nu7031933>
- Prasad S, Rana RK, Sheth R, Mauskar AV. A Hospital Based Study to Establish the Correlation between Recurrent Wheeze and Vitamin D Deficiency Among Children of Age Group Less than 3 Years in Indian Scenario. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(2):SC18-21. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17318.7287>
- Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016;32(9):913-20. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.01.023>
- Roider E, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin d, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: is there a link? *Allergy*

- Asthma Immunol Res. 2013;5(3):119-28. <https://doi.org/10.4168/air.2013.5.3.119>
17. Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle J-C, Annesi-Maesano I. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):147-53. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.017>
  18. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
  19. Moyersoen I, Devleeschauwer B, Dekkers A, de Ridder K, Tafforeau J, van Camp J, et al. Intake of Fat-Soluble Vitamins in the Belgian Population: Adequacy and Contribution of Foods, Fortified Foods and Supplements. *Nutrients.* 2017;9(8). pii: E860. <https://doi.org/10.3390/nu9080860>
  20. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis W, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;126(1):52-8.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.043>
  21. Beigelman A, Zeiger RS, Mauger D, Strunk RC, Jackson DJ, Martinez FD, et al. The association between vitamin D status and the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids in preschool children with recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1489-92, 1492.e1-3.