

## Suplementação com vitamina D no controle da asma – revisão integrativa

Vitamin D supplementation in asthma control – integrative review

Suplementación con vitamina D en el control del asma – revisión integradora

Recebido: 18/01/2022 | Revisado: 22/01/2022 | Aceito: 01/02/2022 | Publicado: 03/02/2022

### **Luan Cordeiro Trombim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6298-7654>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: luancordeiro1995@gmail.com

### **Sérgio Marques Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9287-065X>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: marxcosta@gmail.com

### **Lucas Manetta da Cunha Suter**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6989-8264>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: lucas-suter@hotmail.com

### **João Guilherme Catarino Pereira Leme**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5308-0778>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: joaoguicatarino@hotmail.com

### **Daniel Antonio Rissi Dantas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6342-7584>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: danidantas\_3@hotmail.co.uk

### **Debora Tavares de Resende e Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3813-7139>  
Universidade Federal da Fronteira Sul, Brasil  
E-mail: deboratavares.silva@hotmail.com

### **Ana Karina Marques Salge**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2718-1625>  
Universidade Federal de Goiás, Brasil  
E-mail: anasalge@hotmail.com

### **Mariana Figueiredo Corrêa de Medeiros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-5403>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: mafcorrea@hotmail.com

### **José Rafael Assad Cavalcante**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3836-5916>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: ze\_rafael@yahoo.com.br

### **Graziela Beatriz Caseiro Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-5512>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: grazibccosta@gmail.com

### **Gabriela Reigota Blanco**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7751-5729>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: gabirblanco@gmail.com

### **Renata Calciolari Rossi**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-064X>  
Universidade do Oeste Paulista, Brasil  
E-mail: renata@unoeste.br

## **Resumo**

Atualmente a deficiência de vitamina D tem sido reconhecida como uma pandemia causadas por múltiplos fatores. Um número cada vez maior de estudiosos tem voltado seus esforços para pesquisas relacionadas aos efeitos adversos da deficiência da vitamina D e sua possível associação com patologias, tais como a asma. Poucos trabalhos foram publicados com avaliações diretas sobre o papel da vitamina D na asma, mas existem pesquisas que relacionam indiretamente esta vitamina com mecanismos da doença. Este manuscrito é uma revisão integrativa que utilizou o método PICO (população, intervenção, comparação, resultado) para a seguinte pergunta: “A suplementação com vitamina D ajuda no controle da asma?” Foram incluídos na população de estudo, asmáticos, sem outras comorbidades; a intervenção foi a suplementação com vitamina D e a comparação com indivíduos não suplementados, resultado analisado foi se houve ou não melhora do controle da asma. Em conclusão, altas doses de

suplementação com VD, associado ao tratamento padrão da asma, podem melhorar os parâmetros de controle da doença, apesar que mais estudos são necessários sobre o tema.

**Palavras-chave:** Doenças respiratórias; Calciferóis; Base de dados.

#### **Abstract**

Currently, vitamin D deficiency has been recognized as a pandemic caused by multiple factors. An increasing number of academics have focused their efforts on research related to the adverse effects of vitamin D deficiency and its possible association with pathologies, such as asthma. Few studies have been published with direct assessments of the role of vitamin D in asthma, but there is research that indirectly links this vitamin with disease mechanisms. This manuscript is an integrative review that used the PICO method (population, intervention, comparison, result) for the following question: "Does vitamin D supplementation help with asthma control?" Included in the study population were asthmatics, without other comorbidities; the intervention was supplementation with vitamin D and the comparison with non-supplemented individuals, the result analyzed was whether or not there was improvement in asthma control. In conclusion, high doses of vitamin D supplementation, associated with standard asthma treatment, can improve disease control parameters, although more studies are needed on the subject.

**Keywords:** Respiratory Tract diseases; Calciferols; Database.

#### **Resumen**

Actualmente, la deficiencia de vitamina D ha sido reconocida como una pandemia causada por múltiples factores. Un número creciente de académicos ha centrado sus esfuerzos en la investigación relacionada con los efectos adversos de la deficiencia de vitamina D y su posible asociación con patologías, como el asma. Se han publicado pocos estudios con evaluaciones directas del papel de la vitamina D en el asma, pero hay investigaciones que vinculan indirectamente a esta vitamina con los mecanismos de la enfermedad. Este manuscrito es una revisión integradora que utilizó el método PICO (población, intervención, comparación, resultado) para la siguiente pregunta: "¿Ayuda la suplementación con vitamina D con el control del asma?" En la población de estudio se incluyeron asmáticos, sin otras comorbilidades; la intervención fue la suplementación con vitamina D y la comparación con los individuos no suplementados, el resultado analizado fue si hubo o no mejoría en el control del asma. En conclusión, las dosis altas de suplementos de vitamina D, asociadas con el tratamiento estándar del asma, pueden mejorar los parámetros de control de la enfermedad, aunque se necesitan más estudios sobre el tema.

**Palabras clave:** Enfermedades respiratorias; Calciferoles; Base de datos.

## **1. Introdução**

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas de alta prevalência que acomete cerca de 300 milhões de pessoas no mundo, considerada um problema mundial de saúde (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2012). No Brasil, somente em 2017, cerca de 93 mil pessoas foram internadas devido a esta condição e registrado 485 óbitos (Data Sus, s.d.). Por sua vez, seu controle muitas vezes mostra-se de difícil alcance e alguns pacientes são submetidos a altas doses de corticoides ou broncodilatadores com potenciais efeitos colaterais a sua saúde (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2012).

Concomitante a isso, a vitamina D (VD) vem ganhando notório destaque no campo das doenças autoimunes e tem sido demonstrado uma correlação positiva entre a suplementação com o nível de controle ou qualidade de vida de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Marinho et al., 2016), doença inflamatória intestinal (Mudambi; Bass, 2018), artrite reumatoide (Chandrashekara; Patted, 2015) ou especificamente uma grande revisão recente deste aspecto relacionado a asma (Martineau et al., 2016). Alguns apontam resultados promissores, enquanto outros mostram alguns pontos contraditórios, o que evidencia a necessidade de mais estudos sobre o tema (Marinho et al., 2016; Martineau et al., 2016; Chandrashekara et al., 2017; Mudambi et al., 2018).

A explicação de porquê a VD pode ser útil nestas doenças parte do potencial efeito imunomodulador desta que parece estimular a resposta T-reg e Il-10 (Chambers et al., 2011) que na doença asmática se relaciona com melhora na resistência aos glicocorticoides e possivelmente na qualidade do tratamento (Xystrakis et al., 2006; Ribeiro et al., 2013; Kerley et al., 2015). Por fim, a VD ainda parece estar relacionada com uma melhor função pulmonar representado pela Fração de Expiração Forçada em 1 segundo (FEV1) (Moghaddassi et al., 2018) e em alguns casos até com melhora da qualidade de vida conforme o score de GINA (Tachimoto et al., 2016).

Esta revisão busca contribuir com a elucidação da hipótese de que a suplementação com VD deve ou não ser adicionada à terapêutica de bom controle dos pacientes asmáticos.

## **2. Metodologia**

Trata-se de uma revisão integrativa utilizando o método PICO (população, intervenção, comparação, resultado) para a seguinte pergunta: “A suplementação com vitamina D ajuda no controle da asma?”. Para a população, foram incluídos asmáticos, sem outras comorbidades; a intervenção foi a suplementação com vitamina D; a comparação com indivíduos não suplementados; resultado analisado é se houve ou não melhora do controle da asma.

### **Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos todos os ensaios clínicos e coorte com pacientes asmáticos, maiores de um ano de idade e sem demais comorbidades relatadas. Foram excluídas todas as pesquisas com enfoque em pacientes grávidas, recém-nascidos, tabagistas, feitos em animais ou realizados simultaneamente com outro tipo de intervenção medicamentosa que não o tratamento padrão estabelecido para a asma. Também foram incluídos todos os ensaios clínicos e coorte dentro das revisões encontradas e que preenchiam os critérios estabelecidos.

### **Estratégias de pesquisa**

A busca por artigos foi realizada na base de dados PubMed/Medline e Scielo, utilizando-se os descritores “asthma”, “supplementation” e “vitamin d”, filtrando apenas os ensaios clínicos, entre os anos de 2010 a 2021.

### **Coleta de dados**

Quatro revisores fizeram a pesquisa inicial conforme a metodologia proposta (Luan Cordeiro Trombim, Sérgio Marques Costa, Lucas Manetta da Cunha Suter, João Guilherme Catarino Pereira Leme). Foi lido o título e então o abstract dos artigos, observando os critérios de inclusão ou exclusão para o interesse da pesquisa. Por fim, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para nova seleção e posterior elaboração dos resultados.

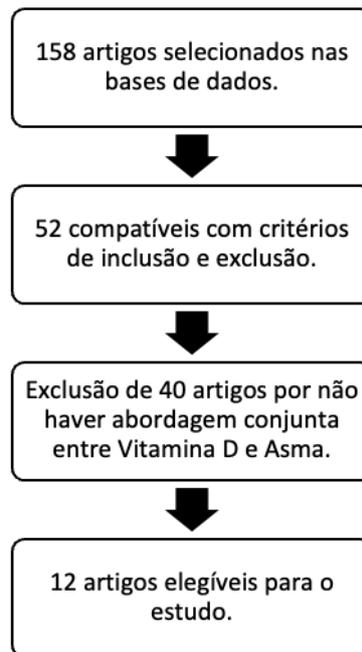
### **Análise dos resultados**

Para a análise dos resultados foi confeccionado um banco de dados eletrônico EXCEL®. Foi realizada a estatística descritiva. Para a verificação da normalidade, foi realizado o teste de Kolmogorov Smirnov. Os casos de distribuição normal foram expressos em média e desvio padrão. Os dados não paramétricos, foram apresentados em mediana e intervalos interquartílicos.

## **3. Resultados**

Dos 158 artigos que apareceram na pesquisa da base de dados, inicialmente foram identificados 52 compatíveis com os critérios de inclusão e exclusão desta revisão. Após uma análise mais detalhada do conteúdo destes artigos foram excluídos todos os que não abordavam especificamente a suplementação de vitamina D em humanos portadores de asma bem como aqueles que haviam como foco a observação de resultados diferentes do que o controle da asma, restando, portanto, 12 arquivos eleitos, sendo 1 coorte e os outros ensaios clínicos randomizados com uso de placebo (Figura 1) (Quadro 1).

**Figura 1.** Critérios de elegibilidade para análise.



Fonte: Autores.

**Quadro 1:** Artigos encontrados na pesquisa da base de dados, que abordavam especificamente a suplementação de vitamina D em humanos portadores de asma.

Fator de Impacto da Revista	Autores	Participantes	Intervenção	Resultados	VD/Asma*
4.137	Kerley et al. (2019)	44 crianças com asma não controlada de acordo com o GINA em uso de terapia farmacológica para asma, de 6 a 16 anos, caucasianas e residentes em área urbana de região com alta latitude (Dublin, Irlanda).	Ensaio clínico com grupo controle recebendo placebo e outro grupo recebeu VD 2000 IU/dia durante 15 semanas de inverno.	Não apresenta confirmação estatística, amostra pequena e resultados pouco relevantes.	Indiferente
6.771	Tachimoto et al. (2016)	89 crianças de 6 a 15 anos, com diagnóstico de asma de acordo com o GINA.	Ensaio clínico em que 54 crianças receberam 800 IU/dia de VD por 2 meses e 35 receberam placebo.	Melhora significativa do controle da asma de acordo com os padrões do GINA (p=0,015) e do CACT (p=0,0042). Os efeitos benéficos da suplementação com VD continuaram mesmo após 4 meses de término da intervenção.	Positiva
23.562	Martineau et al. (2015)	250 pacientes de 16 a 80 anos, com diagnóstico de asma, tendo sido excluído o diagnóstico de DPOC.	Ensaio clínico no qual 125 pacientes receberam 3 mg (120.000 IU) de VD via oral a cada 2 meses durante período de 12 meses e 125 pacientes receberam cápsulas de placebo.	A intervenção não se mostrou significativamente estatística no desfecho de reduzir as exacerbações de asma ou sob o FEV1**e FeNO.	Indiferente
4.171	Solidoro et al. (2017)	Inicialmente, 119 pacientes, de 13 a 80 anos, com diagnóstico de asma de acordo com o GINA, posteriormente 90 pacientes	Coorte no qual 55 pacientes receberam dose inicial de 100.000 IU de colecalciferol IM durante a visita clínica, seguida de	Redução considerável do número de exacerbações (de $2,6 \pm 1,2$ para $1,6 \pm 1,1$ , p <0,001). Os valores anuais de CV***, VEF1 e	Positiva

		com valores de vit. D <20 ng/ml foram alocados para a intervenção.	autoadministração semanal de colecalciferol oral 5.000 IU (20 gotas de 10.000 IU/mL), mais 400 IU/dia (comprimido mastigável contendo também carbonato de cálcio 1500 mg) por um ano.	VEF1/CV% foram maiores do que no ano anterior à suplementação. Os eosinófilos no sangue diminuíram após tratamento (de 395 ± 330 a 272 ± 212 10 <sup>6</sup> /L, p <0,001), FeNO**** sem alteração significativa. Redução da necessidade de corticoesteróide por via oral (de 35 a 20, p = 0,007) e melhora da obstrução das vias aéreas.	
12.485	de Groot et al. (2015)	44 adultos diagnosticado com asma de acordo com teste de reversibilidade da obstrução de via aérea.	Ensaio clínico no qual um grupo recebeu placebo e outro VD 400.000 IU em dose única e foram acompanhados por 9 semanas	A suplementação com VD reduziu a inflamação eosinófila das vias aéreas, possivelmente aumentando a respostas aos esteróides.	Positiva
9.657	Alansari et al. (2017)	597 crianças, entre 2 e 14 anos, apresentando exacerbações moderadas a graves de asma e níveis de vit. D <25 ng/ml.	Ensaio clínico no qual, durante um ano, 116 pacientes receberam VD 300.000 a 600.000 via IM associada a via oral 400 IU/dia, e 115 receberam dose de 400 IU/dia apenas via oral.	A suplementação por via IM reduziu as visitas não planejadas por exacerbações da asma em crianças com níveis basais de 3-11 ng/ml de VD durante os primeiros três meses de tratamento, mas não após isso.	Indiferente
3.560	Ali et al. (2017)	88 adultos, entre 18 e 65 anos, asmáticos, não fumantes, excluindo pacientes em exacerbação.	Ensaio clínico no qual os pacientes foram randomizados para receber tratamento padrão para asma apenas (n = 39) ou recebê-lo em adição a 1 µg de alfacalcidol diariamente por 4 meses (n = 43).	O alfacalcidol melhorou significativamente o VEF1 e a CVF (p<0,001) e reduziu o estágio de gravidade da asma (p<0,04). Ou seja, a suplementação de alfacalcidol melhorou a função pulmonar e o estágio de gravidade de pacientes adultos com asma, independentemente da deficiência.	Positiva
1.136	Yadav et al. (2013)	100 Crianças de 3 a 14 com asma grave ou moderada segundo GINI.	Um grupo recebeu VD 60.000 IU/mês por 6 meses enquanto outro grupo recebeu placebo.	O grupo que recebeu VD alcançou menor número de exacerbações da asma, controle mais rápido e menor necessidade de uso de corticoides.	Positiva
12.485	Arshi et al. (2014)	130 indivíduos de 10 a 50 anos com asma leve a moderada da região de Tehran, Irã.	Os pacientes foram divididos em dois grupos em que o primeiro recebeu VD 100.000 IU dose única seguido de 50.000 IU/semana enquanto o outro grupo recebeu placebo por 24 semanas.	Inicialmente não houve diferenças expressivas, porém após a 8ª semana o grupo que recebeu VD apresentou uma melhora significativa do FEV <sub>1</sub> em relação ao grupo controle.	Positiva
51.3	Castro et al. (2014)	408 indivíduos acima de 18 anos, com asma e níveis de VD abaixo de 30ng/ml.	Os pacientes foram divididos em grupo placebo e grupo de intervenção com VD 4000 IU/dia por 28 semanas.	Não houve diferença na taxa de falha de tratamento ou de exacerbação entre os dois grupos.	Indiferente
2.599	Lewis et al. (2012)	Inicialmente 30 e ao final 20 indivíduos entre 6 e 17 anos diagnosticados com asma.	Os pacientes foram divididos em grupo placebo e grupo de intervenção com VD 1000 IU/dia por 1 ano.	A suplementação não proporcionou alterações estatisticamente significantes no controle da asma e nem mesmo no	Indiferente

				aumento do nível sérico da VD.	
12.485	Majak et al. (2011)	48 crianças de 5 a 18 anos diagnosticadas com asma e sensíveis apenas a acaros de poeira.	Os pacientes foram divididos em grupo placebo e grupo de intervenção com VD 500 IU/dia por 6 meses, ambos com budesonida 800 mg/dia.	O grupo com VD apresentou melhor FEV <sub>1</sub> e melhor controle da asma comparado ao outro grupo.	Positiva

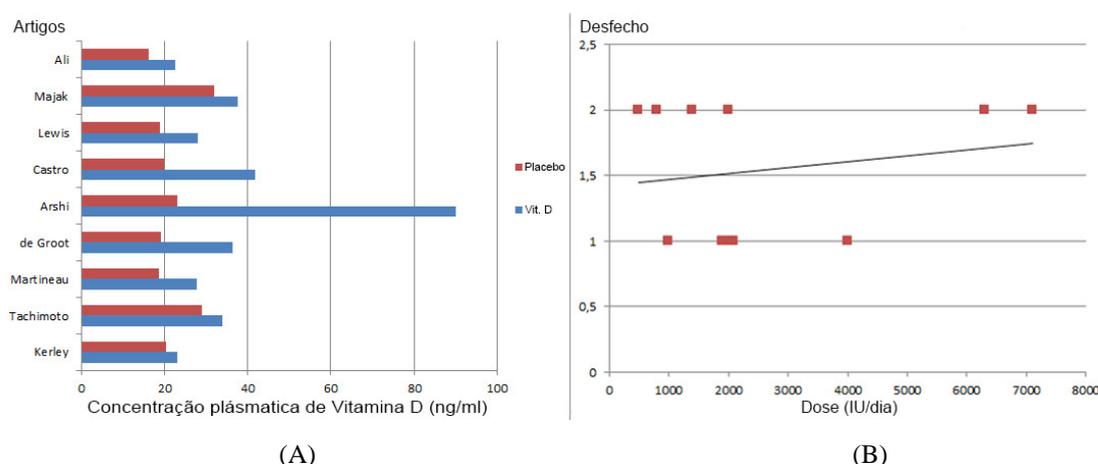
\*VD/Asma: Conclusão do autor sobre a intervenção sendo positiva quando a suplementação ajuda no controle da asma, negativa do contrário ou indiferente para os casos estatisticamente insignificantes. \*\*FEV<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado em 1 segundo. \*\*\*CV: Capacidade vital. \*\*\*\*FeNO: Fração de óxido nítrico expirada. Fonte: Autores.

A análise dos dados mostra-se inicialmente complexa e de difícil consenso. Dos 12 artigos selecionados 7 tiveram como conclusão o papel auxiliar da VD no desfecho da asma, enquanto os outros 5 afirmaram que não encontraram diferença estatística em seus resultados. Ao todo, esta revisão analisou a observação de 1937 pessoas asmáticas dentre adultos e crianças, de diversos países do mundo, etnias e grupos sociais. Todos os artigos foram publicados em revistas com fator de impacto expressivo.

A Figura 2 analisa, no gráfico “A”, a capacidade da intervenção de alterar o perfil de VD dos pacientes. Enquanto o gráfico “B”, relaciona a dose diária média suplementada e o resultado descrito na conclusão do autor, definido como favorável (2), indiferente (1) ou prejudicial (0). O primeiro ponto observado, gráfico “A”, é que nos estudos selecionados não foram encontradas conclusões de desfecho prejudicial desta intervenção para a asma. Também não foram encontrados resultados prejudiciais da intervenção para outros sistemas, mesmo naqueles com suplementação mais alta.

Outro ponto observado também na Figura 2, é a correlação entre a eficácia da intervenção com VD aumentar os níveis sanguíneos de VD em comparação com o placebo. Em quase todos os artigos os pacientes suplementados apresentaram diferença notável com relação ao grupo controle independente da dose utilizada. Esta relação foi observada como direta, ou seja, estudos que intervíram com uma maior dose tiveram nível de VD plasmático maiores. A exceção foi Kerley et al. (2016) que mesmo suplementando com uma média diária alta, quase não apresentou diferença ao grupo controle.

**Figura 2:** Capacidade da intervenção em alterar o perfil de Vitamina D (A) e Relação entre dose diária média de Vitamina D (B) e a conclusão dos artigos descritas pelos autores, definido como favorável (2), indiferente (1) ou prejudicial (0).



Fonte: Autores.

No entanto, quando relacionado ao próximo gráfico “B” esta diferença parece não proporcionar um desfecho tão claro. Estudos que obtiveram diferença notáveis nos níveis de VD plasmático entre grupo intervenção e placebo tiveram tanto

desfecho favoráveis (Arshi et al., 2014; de Groot et al., 2015) como desfavoráveis (Lewis et al., 2012; Castro et al., 2014). O mesmo ocorre com estudos que encontraram pouca diferença deste parâmetro entre os grupos estudados, favoráveis (Tachimoto et al., 2016) e desfavoráveis (Kerley et al., 2016).

Quanto a linha de corte do nível de VD plasmático que eventualmente poderia delimitar um desfecho ser ou não favorável não parece estabelecida. Foram encontrados resultados favoráveis com níveis plasmáticos de VD entre 20 e 40 (Majak et al., 2011; de Groot et al., 2015; Tachimoto et al., 2016; Ali et al., 2017) ou maiores, bem como resultados desfavoráveis nas mesmas faixas de análise (Lewis et al., 2012; Martineau et al., 2015; Kerley et al., 2016) ou maiores.

Apesar desta falta de clareza, quando observado a linha de tendência do gráfico “B”, parece indicar uma tendência positiva entre a quantidade de VD suplementada e os desfechos encontrados. Todos os estudos com super suplementação (Arshi et al., 2014; de Groot et al., 2015) obtiveram resultados promissores, ao tempo que todos os artigos com uma média de até 2000 IU suplementada os resultados foram ambíguos e de difícil conclusão.

#### **4. Discussão**

O interesse por este tema aparece a partir de vários estudos abordando o papel imunológico da VD, sua ação parece relacionar-se com quase todas as células do sistema imune (Dall'Ara et al., 2017). Determinado estudo clínico realizado com crianças asmáticas e não asmáticas constatou que a suplementação de VD em ambas reduziu a diferenciação de células T helper 17 (Th17), responsáveis pela resposta pró-inflamatória da interleucina 17 (IL-17) (Hamzaoui et al., 2014), que em asmáticos está ligada à inflamação neutrofilica e remodelamento das vias aéreas (Chesné et al., 2014).

Ademais, a VD parece ter uma grande influência sob as células T-reguladoras (T-reg) e IL-10, cuja função é regular a resposta imunológica (Martineau et al., 2015). Não obstante, nestes pacientes existem fortes evidências de que o baixo nível de IL-10 se relaciona com maior resistência à ação dos glicocorticoides, usados no tratamento, e maior dificuldade no controle da doença. Quando introduzida a VD, observou-se melhora da ação da IL-10 e da resistência aos glicocorticoides (Xystrakis et al., 2006; Ribeiro et al., 2013; Kerley et al., 2015).

No entanto, apesar da ótima função imunomediadora descrita acima, isso não parece se refletir em melhora terapêutica estatisticamente comprovada para muitos autores (Luo et al., 2015; Fares et al., 2015; Mateussi et al., 2017). Em nossos resultados não encontramos um padrão estabelecido sobre qual a dose suplementada ou nível plasmático mínimo de VD para que esta relação seja terapêutica. A maior parte dos artigos abordavam intervenções de até 2000 IU/dia em média e metade concluiu ser favorável enquanto a outra metade indiferente.

Mais que isso, aliado com parte dos estudos presentes, parece que só existe um padrão de desfecho quando a suplementação é feita com super doses (Arshi et al., 2014; Pojsupap et al., 2015). Nestes casos, todos os resultados encontrados foram positivos para o desfecho. Ainda assim, poucos foram os estudos encontrados com esta abordagem, tornando difícil uma conclusão definitiva sobre o tema.

Outrossim, apesar de nenhum estudo dos selecionados relatar malefícios da suplementação com VD na síndrome asmática ou outros sistemas, a literatura já alerta sobre os riscos da super suplementação indo desde hipercalcemia até aumento no risco de câncer em alguns estudos (Tachimoto et al., 2016). Assim, é necessário esclarecer sobre a segurança deste tipo de abordagem e também sobre a confirmação terapêutica desta intervenção.

#### **5. Conclusão**

Em conclusão, altas doses de suplementação com VD, associado ao tratamento padrão da asma, podem melhores os parâmetros de controle da doença, apesar que mais estudos são necessários sobre o tema. São necessários novos estudos sobre esta temática para elucidar de maneira satisfatória o tema proposto.

## Referências

- Alansari, K., Davidson, B. L., Yousef, K. I., Mohamed, A. N. H., & Alattar, I. (2017). Rapid vs maintenance vitamin D supplementation in deficient children with asthma to prevent exacerbations. *Chest*, 152(3), 527-536.
- Ali, A. M., Selim, S., Abbassi, M. M., & Sabry, N. A. (2017). Effect of alfacalcidol on the pulmonary function of adult asthmatic patients: A randomized trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 118(5), 557-563.
- Arshi, S., Fallahpour, M., Nabavi, M., Bemanian, M. H., Javad-Mousavi, S. A., Nojomi, M., ... & Akbarpour, N. (2014). The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 113(4), 404-409.
- Castro, M., King, T. S., Kunselman, S. J., Cabana, M. D., Denlinger, L., Holguin, F., ... & National Heart, Lung, and Blood Institute. (2014). Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *Jama*, 311(20), 2083-2091.
- Chambers, E. S., & Hawrylowicz, C. M. (2011). The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Current allergy and asthma reports*, 11(1), 29-36.
- Chandrashekar, S., & Patted, A. (2017). Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *International journal of rheumatic diseases*, 20(7), 825-831.
- Chesné, J., Braza, F., Mahay, G., Brouard, S., Aronica, M., & Magnan, A. (2014). IL-17 in severe asthma. Where do we stand? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(10), 1094-1101.
- Dall'Ara, F., Cutolo, M., Andreoli, L., Tincani, A., & Paolino, S. (2017). Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects. *Clinical and experimental rheumatology*, 36(1), 153-162.
- Groot, J. C., van Roon, E. N., Storm, H., Veeger, N. J., Zwinderman, A. H., Hiemstra, P. S., ... & Ten Brinke, A. (2015). Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(3), 670-675.
- Fares, M. M., Alkhaled, L. H., Mroueh, S. M., & Akl, E. A. (2015). Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMC research notes*, 8(1), 1-10.
- Hamzaoui, A., Berraïes, A., Hamdi, B., Kaabachi, W., Ammar, J., & Hamzaoui, K. (2014). Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children. *Immunobiology*, 219(11), 873-879.
- Kerley, C. P., Hutchinson, K., Cormican, L., Faul, J., Grealley, P., Coghlan, D., & Elnazir, B. (2016). Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 27(4), 404-412.
- Kerley, C. P., Elnazir, B., Faul, J., & Cormican, L. (2015). Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 2: a review of human studies. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 32, 75-92.
- Lewis, E., Fernandez, C., Nella, A., Hopp, R., Gallagher, J. C., & Casale, T. B. (2012). Relationship of 25-hydroxyvitamin D and asthma control in children. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*, 108(4), 281-282.
- Luo, J., Liu, D., & Liu, C. T. (2015). Can vitamin D supplementation in addition to asthma controllers improve clinical outcomes in patients with asthma?: a meta-analysis. *Medicine*, 94(50).
- Majak, P., Olszowiec-Chlebna, M., Smejda, K., & Stelmach, I. (2011). Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(5), 1294.
- Marinho, A., Carvalho, C., Boleixa, D., Bettencourt, A., Leal, B., Guimarães, J., ... & Silva, B. M. (2017). Vitamin D supplementation effects on FoxP3 expression in T cells and FoxP3+/IL-17A ratio and clinical course in systemic lupus erythematosus patients: a study in a Portuguese cohort. *Immunologic research*, 65(1), 197-206.
- Martineau, A. R., Cates, C. J., Urashima, M., Jensen, M., Griffiths, A. P., Nurmatov, U., ... & Griffiths, C. J. (2016). Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
- Martineau, A. R., MacLaughlin, B. D., Hooper, R. L., Barnes, N. C., Jolliffe, D. A., Geillier, C. L., ... & Griffiths, C. J. (2015). Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs). *Thorax*, 70(5), 451-457.
- Mateussi, M. V., Latorraca, C. D. O. C., Daou, J. P., Martimbianco, A. L. C., Riera, R., Pacheco, R. L., & Pachito, D. V. (2017). What do Cochrane systematic reviews say about interventions for vitamin D supplementation? *Sao Paulo Medical Journal*, 135, 497-507.
- Ministério da Saúde. DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acesso: 23/10/2018.
- Moghaddassi, M., Pazoki, M., Salimzadeh, A., Ramim, T., & Alipour, Z. (2018). Association of serum level of 25-hydroxy Vitamin D deficiency and pulmonary function in healthy individuals. *The Scientific World Journal*, 2018.
- Mudambi, K., & Bass, D. (2018). Vitamin D: a brief overview of its importance and role in inflammatory bowel disease. *Translational gastroenterology and hepatology*, 3.
- Pojsupap, S., Iliriani, K., Sampaio, T. Z. A. L., O'Hearn, K., Kovesi, T., Menon, K., & McNally, J. D. (2015). Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*, 52(4), 382-390.
- Ribeiro, C., Tavares, B., & Luís, A. S. (2013). Vitamina D e asma brônquica. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 21(2), 81-89.

Sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia (2012). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. Brasília: Editora Cubo.

Solidoro, P., Bellocchia, M., Aredano, I., Mattei, A., Pivetta, E., Patrucco, F., ... & Bucca, C. (2017). Asthmatic patients with vitamin D deficiency have decreased exacerbations after vitamin replacement. *Nutrients*, 9(11), 1234.

Tachimoto, H., Mezawa, H., Segawa, T., Akiyama, N., Ida, H., & Urashima, M. (2016). Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*, 71(7), 1001-1009.

Xystrakis, E., Kusumakar, S., Boswell, S., Peek, E., Urry, Z., Richards, D. F., ... & Hawrylowicz, C. M. (2006). Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *The Journal of clinical investigation*, 116(1), 146-155.

Yadav, M., & Mittal, K. (2014). Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *The Indian Journal of Pediatrics*, 81(7), 650-654.