

## PREVALÊNCIA DA INSUFICIÊNCIA/DEFICIÊNCIA DA VITAMINA D E SUA RELAÇÃO COM CÁLCIO E PARÂMETROS BIOQUÍMICOS EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UMA REVISÃO

PREVALENCE OF INSUFFICIENCY / DEFICIENCY OF VITAMIN D AND ITS RELATIONSHIP WITH CALCIUM AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A REVIEW

Karina Leilane Tavares Lins<sup>1</sup>

Islane Cristina Martins<sup>2</sup>

**RESUMO:** **Introdução:** O comprometimento pulmonar é responsável por mais de 85% da mortalidade pela doença da fibrose cística no mundo. Pessoas estão morrendo e pouco tem sido feito a respeito dessa situação. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa da literatura a fim de compreender a prevalência da insuficiência/deficiência da vitamina de sua relação com cálcio e parâmetros bioquímicos em pacientes com fibrose cística. **Materiais e Métodos:** Foi feito um levantamento da literatura em abril de 2020, nas bases de dados Periódicos CAPES, Google Acadêmico e Pubmed. Os descritores utilizados foram os seguintes: “Estudos transversais” AND “Vitamina D” AND “Fibrose cística” AND “Prevalência” AND “Deficiência” e, em inglês, “Cross-Sectional Studies” AND “Vitamin D” AND “Cystic Fibrosis” AND “Epidemiology” AND “Avitaminosis” em todas as bases de dados. A busca permitiu identificação de quatro artigos que se adequaram aos critérios estabelecidos. **Resultados:** A partir dos dados observados, foi possível constatar que em 50% dos artigos fizeram menção de que foi comprovado a associação com menores níveis de vitamina D e exacerbações pulmonares, os demais artigos não puderam comprovar a deficiência da vitamina D com a piora dos casos de fibrose cística. **Conclusão:** Os artigos possuem baixo nível de evidência, porém permitem sugerir que a deficiência de vitamina D pode influenciar negativamente no prognóstico dos pacientes acometidos pela fibrose cística.

44

**Palavras-chave:** Estudos transversais. Vitamina D. Fibrose cística.

**ABSTRACT:** **Introduction:** The pulmonary impairment is responsible for more than 85% of mortality from cystic fibrosis disease worldwide. People are dying and little has been done about this situation. **Objective:** Carry out an integrative literature review in order to understand the prevalence of vitamin D insufficiency / deficiency and its relationship with calcium and biochemical parameters in patients with cystic fibrosis. **Materials and Methods:** It was conducted a literature survey was conducted in April 2020, in the CAPES, Google Scholar and Pubmed databases. The descriptors used were as follows: “Cross-sectional studies” AND “Vitamin D” AND “Cystic fibrosis” AND “Prevalence” AND “Deficiency”

<sup>1</sup> Enfermeira Graduada pelo Centro Universitário de João Pessoa-UNIPÊ, Especialista em Centro cirúrgico e CME (FABEX/CBPEX), pós- graduanda em Dermatologia e Estética (CEFAPP).E-mail: karina\_leilane@hotmail.com.

<sup>2</sup> Doutora em Neurociências pelo Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde Universidade Federal de Pernambuco, Mestre em Neurociências pelo Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento POSNEURO/UFPE, Biomédica UFPE. E-mail: islanemartins@gmail.com.

and “Cross-Sectional Studies AND “Vitamin D’ 'AND “Cystic Fibrosis “AND” epidemiology “AND” Avitaminosis’ in all databases. The search allowed the identification of four articles that met the established criteria. **Results:** From the observed data, it was found that in 50% of the articles mentioned that the link with lower levels of vitamin D and pulmonary exacerbations was proven, the other articles could not prove vitamin D deficiency with the worsening of cases of cystic fibrosis. **Conclusion:** The articles have a low level of evidence, but they suggest that vitamin D deficiency may negatively influence the prognosis of patients affected by cystic fibrosis.

**Keywords:** Cross-sectional studies. Vitamin D. Cystic fibrosis.

## INTRODUÇÃO

A vitamina D [25 (OH) D] é um hormônio esteróide com efeitos reguladores multissistêmicos e se liga ao receptor intracelular. Regula a expressão de vários genes diferentes envolvidos na diferenciação, ativação e proliferação de muitos tipos de células (TÜLIN et al., 2019).

Além disso, essa vitamina tem uma interação com o sistema imunológico e à expressão do receptor de vitamina D (VDR) em vários tecidos do corpo e sua relação com outras condições, como câncer, doenças cardiovasculares e doenças autoimunes (SCOLARO et al., 2018).

A saber, a exposição de cerca de 18% da superfície corporal, área equivalente a braços e pernas, à luz solar por pelo menos 15 minutos diariamente é suficiente para garantir a síntese adequada de vitamina D, podendo variar de acordo com a latitude, a estação do ano, a cor da pele, a utilização de filtro solar (SOUZA; SILVA; FIGUEREDO, [s.d.]).

No entanto, nota-se que o estilo de vida moderno influencia negativamente a produção de vitamina D, e fatores como exposição ao sol, estação do ano, roupas, uso de produtos de protetor solar e tabagismo devem ser levados em consideração (SCOLARO et al., 2018).

Nesse sentido, os efeitos ósseos e musculoesqueléticos são os resultados mais comumente estudados da deficiência de vitamina D e um número crescente de estudos sugeriu que a vitamina D pode influenciar outros importantes resultados de saúde em lactentes, crianças e gestantes (ROTH et al., 2018).

Isto é, em particular, dados emergentes ligaram a deficiência de vitamina D a alguns problemas como as infecções respiratórias agudas. (ROTH et al., 2018) Um exemplo disso é que vários distúrbios têm sido associados a um risco aumentado de deficiência de vitamina D, especialmente aqueles com má absorção, como a fibrose cística (ONGARATTO et al., 2018).

Sabe-se que, fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada pela disfunção do gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), que

codifica uma proteína reguladora de condutância transmembrana de cloro (ATHANAZIO et al., 2017).

Ou seja, trata-se de uma doença complexa, de característica progressiva e potencialmente letal, ainda pouco conhecida em nosso país, apesar da existência de alguns centros e profissionais dedicados a estudá-la e cuidar dos pacientes há muitos anos (“Relatório do registro Brasileiro de Fibrose Cística”, 2017).

Desse modo, o tratamento é também complexo e envolve medicamentos de alto custo, alguns deles custeados pelo Ministério da Saúde e outros pelas Secretarias Estaduais de Saúde, de tal modo que o acesso aos medicamentos não é uniforme no país (“Relatório do registro Brasileiro de Fibrose Cística”, 2017).

Nesse contexto, as exacerbações pulmonares são comuns e manifestam-se clinicamente com tosse, dispneia, anorexia e perda de peso, e diminuição nos parâmetros de espirometria (HAUSCHILD et al., 2018).

Dito isso, a sobrevida mediana corresponde à idade em que a curva (estimativa de probabilidade) chega a 50%. Nesse caso a sobrevida estimada aos 43,8 anos foi de 0,50994 e aos 54,9 anos de 0,49516. Com isso sabemos que a curva chega a 50% entre essas duas idades (“Relatório do registro Brasileiro de Fibrose Cística”, 2017).

Sendo assim, a deficiência de vitamina D foi reconhecida como possível fator associado às exacerbações dos sintomas em pacientes com FC, provavelmente prejudicando a situação inicial. Porém, existem poucos estudos que relacionam níveis de vitamina D e EP em crianças com FC (ONGARATTO et al., 2018).

Pessoas estão morrendo e pouco tem sido feito a respeito dessa situação. O comprometimento pulmonar é responsável por mais de 85% da mortalidade pela doença (CASTRO, 2011). É um número bastante elevado de mortes por essa complicação pulmonar e se realmente for comprovado por meio de outras pesquisas que a vitamina D é capaz de diminuir essa mortalidade será um avanço no tratamento dessa patologia, aumentando a sobrevida das pessoas e dando qualidade de vida a que tem essa doença.

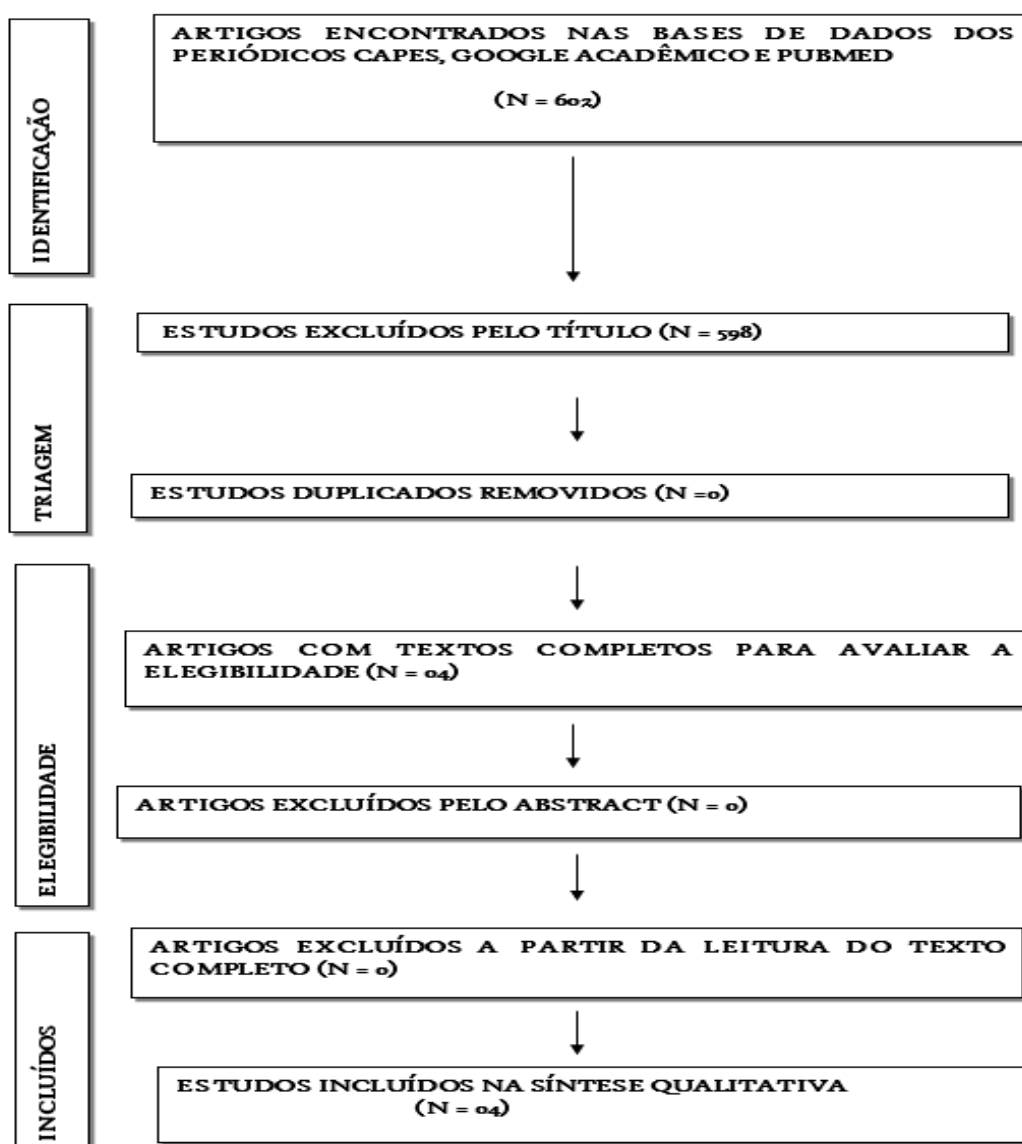
Por isso, o objetivo do presente estudo realizou uma revisão integrativa da literatura de modo a compreender a prevalência da insuficiência/deficiência da vitamina de sua relação com cálcio e parâmetros bioquímicos em pacientes com fibrose cística.

## 1 Metodologia

Foi feito um levantamento da literatura em abril de 2020, nas bases de dados Periódicos CAPES, Google Acadêmico e Pubmed. Os descritores utilizados foram os seguintes: “Estudos transversais” AND “Vitamina D” AND “Fibrose cística” AND “Prevalência” AND

“Deficiência” e, em inglês, “Cross-Sectional Studies” AND “Vitamin D” AND “Cystic Fibrosis” AND “Epidemiology” AND “Avitaminosis” em todas as bases de dados. Foram selecionados 04 artigos sendo incluídos segundo os critérios de elegibilidade conforme a Figura 1. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português, nos últimos cinco anos, envolvendo prevalência da insuficiência/deficiência da vitamina d e sua relação com cálcio e parâmetros bioquímicos em pacientes com fibrose cística uma revisão. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão de literatura.

FIGURA 1. FLUXOGRAMA E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E INCLUSÃO DOS ARTIGOS FICA NO FINAL



### 3 RESULTADOS

Os resultados do presente estudo encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 – Demonstrativo dos artigos que integram a Revisão Integrativa

#N	Data	Título	Autores	Periódico	Objetivos	Resultados
1	2018	Associação entre hipovitaminose D e frequência de exacerbações pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística	Renata Ongaratto, Katiana Murieli da Rosa, Juliana Cristina Eloi, Matias Epifanio, Paulo Marostica, Leonardo Araújo Pinto	Publicação Oficial do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein	Investigar os níveis de vitamina D de pacientes com fibrose cística e sua associação com o estado nutricional, função pulmonar e exacerbações pulmonares.	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±5,58 anos. A maioria dos indivíduos com dados de genótipos disponíveis apresentava pelo menos um alelo F508del (n=17/23; 74%). 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 2.000UI de vitamina D3 por dia).(21) O nível sérico médio de 25(OH)D foi de 30,53±12,14ng/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

#N	Data	Título	Autores	Periódico	Objetivos	Resultados
						<p>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: <math>0,20 \pm 1,32</math>). Somente 8% dos pacientes apresentaram escore Z do IMC inferior a <math>-2,0</math>. Em relação ao parâmetro E/I, o escore Z médio foi de <math>-0,66 \pm 0,95</math>. Os níveis de vitamina D foram agrupados em duas classes: suficiente (25(OH)D <math>\geq 30</math> ng/ml) e hipovitaminose (25(OH)D <math>&lt; 30</math> ng/ml). Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram de <math>40,27 \pm 9,82</math> ng/ml no grupo suficiente, e de <math>22,25 \pm 6,4</math> 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. 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 pulmonares durante um período de 2 anos (<math>p=0,007</math>) e</p>

#N	Data	Título	Autores	Periódico	Objetivos	Resultados
2	2018	Association between hematological profile and serum 25-hydroxyvitamin D levels and FokI polymorphism in individuals with cystic fibrosis	Milena Luana Coelho de Assis; Constantino Giovanni Braga Cartaxo; maria José de carvalho costa; Dayanna Joyce Marques Queiroz; Darlene Carmati Persuhn;	Revista de Nutrição	Investigar a associação entre o perfil hematológico e os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D) e o polimorfismo de FokI do gene do receptor da vitamina D em indivíduos com fibrose cística.	<p>significativamente mais exacerbações no período após a medição da vitamina D até o final do acompanhamento (<math>p=0,002</math>), em comparação com os indivíduos com níveis de vitamina D <math>\geq 30</math> ng/ml. Os níveis de vitamina D não foram associados às admissões hospitalares.</p> <p>Entre os 22 participantes, 18 foram incluídos na análise devido à perda de 18,2% (<math>n = 4</math>) da amostra devido a problemas relacionados à coleta de dados ou à recusa em participar da pesquisa. Não foram observadas alterações bioquímicas que indicassem insuficiência hepática ou renal nos participantes. Além disso, não foi observada a presença de doenças crônicas que alteram o metabolismo da vitamina D. A amostra incluiu indivíduos com idade média de <math>10,61 \pm 6,57</math> anos, dos quais 55,60% (<math>n = 10</math>) eram homens e 44,40% (<math>n = 8</math>) eram mulheres (Tabela 1). A tabela 2 mostra os níveis séricos médios de 25 (OH) D da população em geral, que estão dentro da faixa normal (média: <math>34,63 \pm 13,768</math> ng / dL) e 33,33% (<math>n = 6</math>) tinham um soro de 25-</p>

#N	Data	Título	Autores	Periódico	Objetivos	Resultados
			Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves			<p>(OH) D nível de 30ng / dL. Em relação aos genótipos, 5,6% (n = 1) apresentaram o genótipo FF, 72,30% (n = 13) apresentaram o genótipo Ff e 22,20% (n = 4) apresentaram o genótipo ff. Além disso, a taxa de prevalência de anemia e baixo peso para a idade foi de 27,80% (n = 5). Os dados não são apresentados. Foi observado um nível mais baixo de hemoglobina sérica (p = 0,008) e hematócrito (p = 0,019) no grupo deficiente, e esses valores foram correlacionados positivamente com os níveis de 25 (OH) D (0,592ng / dL e 0,512ng / dL , respectivamente). Além disso, esses indivíduos apresentaram maior contagem de leucócitos (p = 0,0114). Com base na análise, não foi observada associação entre os genótipos (FF, Ff e ff) e os níveis de 25-(OH) D (p = 0,2451). Observou-se associação entre o genótipo FF / Ff e a contagem total de leucócitos (p = 0,01).</p>



#N	Data	Título	Autores	Periódico	Objetivos	Resultados
3	2017	Prevalência da insuficiência/deficiência de vitamina D em Pacientes portadores de fibrose cística: associação com o Perfil inflamatório e polimorfismo foki do gene VDR	Milena Luana Coelho de Assis	Dissertação apresentada no programa Pós-Graduação em Ciências da Nutrição da UFPB	Identificar a prevalência de insuficiência/deficiência de 25-hidroxivitamina D em indivíduos portadores de fibrose cística e analisar sua associação com o perfil inflamatório e o polimorfismo FokI do gene receptor da vitamina D.	A maioria dos participantes era do sexo masculino (55,6%). Da amostra total, 33,33% (n=6) apresentou insuficiência/deficiência de vitamina D ( $19.60 \pm 6.180$ ng/ml) e 27,8% (n=5) anemia e baixo peso para a idade. No tocante aos genótipos, 5,6% (n=1) apresentou genótipo FF, 72,3% (n=13) apresentou genótipo Ff e 22,2% (n=4) apresentou genótipo ff. Houve associação entre os valores séricos de 25-hidroxivitamina D com os de hemoglobina ( $p=0.008$ ), hematócrito ( $p=0.019$ ) e leucócitos ( $p=0.0114$ ). Não houve associação entre os valores de 25-hidroxivitamina D e os genótipos (FF, Ff e ff) ( $p=0.23$ ). Além disso, houve associação entre o polimorfismo FokI e a contagem total de leucócitos ( $p=0.01$ ). Não houve associação da hemoglobina com o estado nutricional ( $p=0.61$ ). Também não houve associação entre vitamina D e perfil inflamatório.

#N	Data	Título	Autores	Periódico	Objetivos	Resultados
4	2017	Níveis de vitamina D e gravidade da doença pulmonar em lactentes e pré-escolares diagnosticados com fibrose cística a partir da triagem neonatal	Marina Simões Oliveira	Dissertação apresentada no programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas	Avaliar os níveis de vitamina D e a gravidade da doença pulmonar de lactentes e pré-escolares diagnosticados com FC a partir da triagem neonatal, e comparar os níveis de vitamina D com o grupo de lactentes com SR.	Foram incluídos 45 pacientes no grupo FC e 102 no grupo SR. Não houve diferença de idade entre os grupos. As variáveis de sexo, etnia, peso de nascimento, idade gestacional, uso de suplementação vitamínica durante a gestação e escolaridade materna apresentaram diferenças entre os grupos. Os níveis de vitamina D foram maiores no grupo FC comparado ao grupo SR na primeira avaliação ( $p=0,045$ ), sem diferença na segunda avaliação. Observou-se que o grupo SR teve maior porcentagem de pacientes na faixa de menor tempo diário de exposição solar ( $p=0,034$ ), e que o grupo FC recebeu mais suplementação que o grupo SR nas duas avaliações realizadas ( $p<0,001$ ). Menor frequência de exposição solar semanal teve associação com menores níveis de vitamina D ( $p=0,027$ ) no grupo FC. Não se observou associação entre os níveis de vitamina D e os marcadores de doença pulmonar no grupo FC.

#### 4 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre como a deficiência de vitamina D aumenta a gravidade dos casos de pacientes com fibrose cística.

Níveis baixos de vitamina D no organismo tem tido uma ligação direta com o risco de infecções respiratórias, é o que dizem vários estudos.

Neste sentido, esta pesquisa verificou que os indivíduos com FC com baixos níveis de vitamina D apresentaram significativamente mais episódios de exacerbações pulmonares (ONGARATTO et al., 2018).

Além disso, esse problema reflete diretamente na qualidade de vida dos pacientes e aumenta a morbidade e os gastos na saúde. A frequência da EP foi associada à progressão da doença e à diminuição da sobrevida (ONGARATTO et al., 2018).

Nesse sentido, um estudo piloto com a vitamina D em altas dosagens na admissão de pacientes com exacerbações pulmonares mostrou melhores resultados clínicos e aumento de dias sem uso de antibióticos em um período de 6 meses (ONGARATTO et al., 2018).

Por isso, as associações entre vitamina D e múltiplas doenças crônicas e degenerativas têm sido um tópico de interesse. Estes efeitos foram atribuídos principalmente ao efeito imunomodulador e anti-inflamatório da atividade da vitamina D (LUANA et al., 2018).

Isto é, ao se avaliar a associação de níveis séricos de vitamina D com biomarcadores de estresse oxidativo, inflamação e ativação endotelial em crianças obesas, pesquisadores encontraram concentrações séricas insuficientes de vitamina ( $< 20$  ng/ml) em 5% do grupo controle e em 30% das crianças obesas (ASSIS, 2017).

Além disso, nessas crianças obesas com insuficiência de vitamina D, as concentrações dos marcadores inflamatórios foram substancialmente elevadas, o que mostra a sua correlação (ASSIS, 2017).

A saber, um outro estudo foi feito nos pacientes com FC em lactentes pré-escolares e a síndrome de má absorção está presente devido à insuficiência pancreática exócrina, que pode acarretar deficiência de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D (OLIVEIRA, 2017).

Por exemplo, o sexo masculino é considerado fator de risco para maior prevalência e gravidade de sibilância recorrentes (MALLOL et al., 2010).

A saber, apesar de apresentarem maior volume pulmonar, lactentes do sexo masculino tem vias aéreas de calibre mais estreito e maior camada de músculo liso, o que confere maior

resistência ao fluxo de ar, sendo está uma das causas do predomínio de meninos com SR (BARR et al., 2011).

Todavia, alguns estudos observaram piores desfechos para pacientes do sexo feminino, com idade mais precoce de colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, maior risco de hospitalização, déficit no ganho de peso e pior função pulmonar (BARR et al., 2011).

Nesse sentido, também foi observado a influência étnica que pode ter um impacto no maior número e gravidade dos episódios de SR no primeiro ano de vida, evidenciado pelo registro de descendência afro-americana em mais de 30% dos sujeitos com SR no Brasil (ALVAREZ et al., 2016).

Desse modo, na FC um menor status socioeconômico, determinado também pelo nível de escolaridade materna, pode estar relacionado ao atraso no diagnóstico, acesso limitado à assistência especializada e à medicações, e adesão ao tratamento, pior função pulmonar e colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (BARR et al., 2011).

Assim, foi realizado uma análise com dois grupos de gestantes, um grupo recebeu uma alta dosagem de vitaminas e o outro com baixa dosagem entre a 10<sup>a</sup> e 18<sup>a</sup> semana de gestação (HORNSBY et al., 2018).

Isto é, as mães que receberam a alta dosagem tiveram filhos com maior peso e tamanho no nascimento, diferente das que tomaram em baixa dosagem (HORNSBY et al., 2018).

Além disso, também foi detectado uma melhor produção de citocinas pró-inflamatórias, o que mostra a capacidade da vitamina D promover uma ação antimicrobiana, o que ajuda na defesa pulmonar (HORNSBY et al., 2018).

Isso se deve ao fato da vitamina D agir no sistema imune, tendo uma resposta imune inata, agindo no metabólito formando um complexo capaz de se ligar e ativar vários genes que ficam responsáveis por fazerem a codificação dessas citocinas inflamatórias (HORNSBY et al., 2018).

Nesse sentido, um outro ponto importante é que apesar de existir valores de referência de vitamina D nacionais e internacionais ainda existem uma grande variação de quais são os níveis ideais, o que dificulta saber ao certo quando a vitamina D está em níveis insuficientes (OLIVEIRA, 2017).

A saber, existe ainda, variação considerável entre os níveis de 25(OH)D obtidos nos diferentes métodos, dificultando a interpretação clínica dos resultados (FERREIRA et al., 2018).

O grande desafio do mercado diagnóstico é conseguir uma melhor harmonização entre os diferentes ensaios disponíveis, permitindo uma melhor comparação dos resultados entre diferentes laboratórios (FERREIRA et al., 2018).

## 5 CONCLUSÃO

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre como a deficiência de vitamina D aumenta a gravidade dos casos de pacientes com fibrose cística.

Foi possível observar que há uma relação da deficiência da vitamina D com exacerbações pulmonares e uma piora desses casos. Há relação também de hipovitaminoses com o surgimento de várias doenças crônicas.

Portanto, ficou claro que a vitamina D é bastante importante para o organismo, pois tem um efeito imunomodulador e atua na regulação do sistema imunológico. Quando está em doses insuficientes no corpo o prognóstico é pior.

Desse modo, a suplementação da vitamina D se faz necessária visto que a maioria dos pacientes com fibrose cística se encontram com níveis insuficientes desta vitamina, apesar de ainda não se ter um valor de referência ideal.

Dito isso, pouco se sabe sobre essa vitamina no corpo, não só para os casos de fibrose cística, mas também para outras patologias tais como diabetes, lúpus eritematoso, artrite reumatoide, esclerose múltipla, entre outros. Isso se faz importante a fim de reduzir a mortalidade das pessoas que por ela forem acometidas.

56

## REFERÊNCIAS

ALVAREZ, J. et al. Vitamin D deficiency is associated with an oxidized plasma cysteine redox potential in critically ill children. *J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]*, 2016.

ASSIS, M. L. C. DE. PREVALÊNCIA DA INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA: ASSOCIAÇÃO COM O PERFIL INFLAMATÓRIO E POLIMORFISMO FOKI DO GENE VDR. [s.l: s.n.].

ATHANAZIO, R. A. et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *Bras Pneumol*, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

BARR, H. L. et al. Association between socioeconomic status, sex, and age at death

from cystic fibrosis in England and Wales (1959 to 2008): cross sectional study. **BMJ**, v. 343 :d4662, 2011.

CASTRO, L. C. G. DE. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566–575, 2011.

FERREIRA, C. E. DOS S. et al. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D. **Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**, 2018.

HAUSCHILD et al. ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM FUNÇÃO PULMONAR E MORBIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: COORTE DE 36 MESES. **Rev Paul Pediatr.**, v. 36, n. 1, p. 31–38, 2018.

HORNSBY, E. et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. **Journaul of allergy and clinical immunology**, v. 141, p. 269–278, 2018.

LUANA, M. et al. Association between hematological profile and serum 25-hydroxyvitamin D levels and FokI polymorphism in individuals with cystic fibrosis. v. 25, n. 2, p. 211–220, 2018.

MALLOL, J. et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resourcesInternational prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use . **Thorax**, v. 115188, 2010.

OLIVEIRA, M. S. **Níveis de vitamina D e gravidade da doença pulmonar em lactentes e pré-escolares diagnosticados com fibrose cística a partir da triagem neonatal.** [s.l: s.n.].

ONGARATTO, R. et al. Associação entre hipovitaminose D e frequência de exacerbações pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística Association between hypovitaminosis D and frequency with cystic fibrosis. v. 25, n. 1, p. 1–6, 2018. Relatório do registro Brasileiro de Fibrose Cística. 2017.

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, TORONTO**, v. 130, n. . 13968, p. 44-79, 2018.

SCOLARO, B. L. et al. Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel diseases. **J. Coloproctol. (Rio J.)V**, v. 38, p. 99-104, 2018.

SOUZA, J. R. DE J. L. DE; SILVA, T. S. DE A.; FIGUEREDO, E. D. Hipovitaminose D na gestação: um problema de saúde pública? **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, v. vol.19, n. no.1, [s.d.].

TÜLIN, A. et al. Vitamin D, vitamin D binding protein, vitamin D receptor levels and cardiac dysautonomia in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 77, p. 12, 2019.