
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

RENATA ONGARATTO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOVITAMINOSE D E FREQUÊNCIA DE
EXACERBAÇÕES PULMONARES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

**PORTO ALEGRE
2015**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL – PUCRS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOVITAMINOSE D E FREQUÊNCIA DE
EXACERBAÇÕES PULMONARES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

RENATA ONGARATTO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Porto Alegre
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

O588a Ongaratto, Renata

Associação entre hipovitaminose D e frequência de exacerbações pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística / Renata Ongaratto. – Porto Alegre, 2015.

67 f. : il.

Diss. (Mestrado em Saúde da Criança) – Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto.

1. Medicina. 2. Pediatria. 3. Nutrição. 4. Fibrose Cística.
5. Pneumopatias. 6. Deficiência de Vitamina D. I. Pinto, Leonardo Araújo.
II. Título.

CDD 616.37

CDU 616.2-053:613.22

NLM WS 280

Ficha Catalográfica elaborada por Vanessa Pinent

CRB 10/1297

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Renato e Solange, e aos meus irmãos, Luciano e Fernando,
meus maiores incentivadores.*

Ao meu esposo, Carlos Eduardo, pelo apoio e amparo em todos os momentos.

Ao meu filho Pedro, meu amor maior.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, em especial, Dr. Leonardo Araújo Pinto, minha admiração pelo profissional diferenciado que é e meu agradecimento por toda a disponibilidade, auxílio e ensinamentos durante todo o período do curso e pela orientação efetiva na realização deste projeto.

À Dra. Juliana Cristina Eloi, pessoa formidável e profissional raro, com quem constantemente aprendo. Agradeço pela confiança no meu trabalho e pela oportunidade com os pacientes da gastroenterologia pediátrica.

Ao Dr. Paulo Cauduro Marostica, profissional notável e ser humano incrível, que me recebeu e me inseriu com muito carinho na equipe da Fibrose Cística do Hospital São Lucas da PUCRS.

Aos demais profissionais da equipe da Fibrose Cística com os quais muito aprendi, em particular ao Dr. Matias Epifanio.

À minha grande amiga Caroline Abud, com quem, há anos, compartilho muito da minha vida profissional. Agradeço a amizade verdadeira e a parceria.

À minha querida amiga Francielly Crestani, pelo seu apoio e incentivo em todos os momentos.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS, por todo o conhecimento e experiência transmitidos.

À Carla Carmo de Melo Rothmann, pela disponibilidade e auxílio prestados aos alunos com muita competência.

Às alunas Géssica Antunes, Katiana Rosa e Camila Ohomoto, pelo auxílio na coleta de dados.

“Precisamos, entretanto, dar um sentido humano às nossas construções. E quando o amor ao dinheiro, ao sucesso, nos estiver deixando cegos, saibamos fazer pausas para olhar os lírios do campo e as aves do céu”.

Érico Veríssimo

RESUMO

Introdução: recentes evidências têm associado a vitamina D a benefícios na saúde pulmonar. Pouco se sabe, entretanto, sobre o impacto da vitamina D em desfechos clínicos na população pediátrica com fibrose cística (FC). Neste estudo, avaliamos as associações entre os níveis de vitamina D e o estado nutricional, a função pulmonar (FP) e as exacerbações pulmonares (EP) em crianças e adolescentes com FC.

Métodos: níveis de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) de 37 crianças e adolescentes foram avaliados retrospectivamente. Dados de função pulmonar, albumina, índice de massa corporal (IMC), estatura para idade (E/I) e episódios de exacerbação pulmonar foram associados com níveis de vitamina D divididos em dois grupos: normal (≥ 30 ng/ml) e insuficiente (< 30 ng/ml).

Resultados: a hipovitaminose D (25[OH]D < 30 ng/ml) foi observada em 54% dos pacientes. A média de 25(OH) D foi $30,53 \pm 12,14$ ng/ml. Função pulmonar e estado nutricional não se associaram com os níveis de vitamina D. O número de exacerbações pulmonares em um período de dois anos ($p=0,007$) e no período pós-dosagem da 25(OH)D ($p=0,002$) foi significativamente maior em pacientes com hipovitaminose D. Houve uma tendência de menores níveis de 25(OH)D nos períodos de outono e inverno ($p=0,067$).

Conclusão: a hipovitaminose D se associou com maiores taxas de exacerbação pulmonar em crianças e adolescentes com FC. A vitamina D pode ser um marcador de gravidade da doença ou ainda ser um fator causal relevante para um número mais elevado de exacerbações pulmonares. Estudos prospectivos podem contribuir para esclarecer a causalidade desta associação.

Palavras-chave: vitamina D, hipovitaminose D, fibrose cística, exacerbação pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: recent evidence has linked vitamin D to benefits in lung health. Little is known, however, about the impact of vitamin D on clinical outcomes in children with cystic fibrosis (CF). In this study, we evaluated the association between vitamin D levels and nutritional status, pulmonary function (PF) and pulmonary exacerbations in children and adolescents with CF.

Methods: 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels of 37 children and adolescents were evaluated retrospectively. Pulmonary function data, albumin, body mass index (BMI), height for age (H/A) and pulmonary exacerbations episodes were associated with vitamin D levels divided into two groups: normal (≥ 30 ng/ml) and insufficient (< 30 ng/ml).

Results: hypovitaminosis D (25[OH]D < 30 ng/ml) was observed in 54% of patients. The mean of 25(OH)D was $30,53 \pm 12,14$ ng/ml. Pulmonary function and nutritional status were not associated with vitamin D levels. The number of pulmonary exacerbations over a period of two years ($p=0,007$) and post-dosing period of 25(OH)D ($p=0,002$) was significantly higher in patients with hypovitaminosis D. There was a trend of lower 25(OH)D levels during autumn and winter ($p=0,067$).

Conclusion: vitamin D deficiency was associated with higher rates of pulmonary exacerbation in children and adolescents with CF. Vitamin D can be a marker of disease severity or be a significant causal factor for a higher number of pulmonary exacerbations. Prospective studies can help to clarify the causality of this association.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, cystic fibrosis, pulmonary exacerbation

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1. Características da amostra comparando os grupos FC e controle.....	37
Tabela 2. Comparação dos desfechos entre os grupos	38
Tabela 3. Média de vitamina D (25[OH]D em ng/ml) por estação do ano	39

CAPÍTULO III

Tabela 1. Características dos pacientes com FC incluídos no estudo.....	59
Tabela 2. Comparação entre as características e desfechos conforme os níveis de vitamina D.....	60
Tabela 3. Níveis de vitamina D por estação do ano	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

25-hidroxivitamina D	25(OH)D ou 25[OH]D
Ca	cálcio
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFTR	gene regulador de condutância transmembrana
CVF	capacidade vital forçada
E/I	estatura para idade
EP	exacerbação pulmonar
ECR	ensaio clínico randomizado
ES	<i>Endocrine Society</i>
FC	fibrose cística
FP	função pulmonar
GLI2012	<i>Global Lung Function Initiative</i>
HSL	Hospital São Lucas
IMC	índice de massa corporal
IOF	<i>Institute of Medicine</i>
IPB	Instituto de Pesquisas Biomédicas
ml	mililitro
ng	nanograma
NHANES III	<i>Third National Health and Nutrition Survey</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
UI	unidade internacional
UV	ultravioleta
UVB	ultravioleta B
VEF₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	10
1.1 APRESENTAÇÃO	11
1.2 JUSTIFICATIVA	15
1.3 OBJETIVOS	16
1.3.1 Objetivo geral.....	16
1.3.2 Objetivos específicos	16
1.4 REFERÊNCIAS.....	17
CAPÍTULO II.....	19
2.1 ARTIGO ORIGINAL: CASO-CONTROLE.....	20
CAPÍTULO III	40
3.1 ARTIGO ORIGINAL: TRANSVERSAL	41
CAPÍTULO IV.....	62
4.1 CONCLUSÕES	63
ANEXOS	64
ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .	65
ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – TRIAGEM FC-1.....	66
ANEXO 3 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – 1143034.....	67

CAPÍTULO I

1.1 APRESENTAÇÃO

Recentemente, o estudo da vitamina D tem emergido como um tema de grande interesse entre os pesquisadores. Considerada um pró-hormônio, a vitamina D é naturalmente sintetizada na pele a partir da exposição aos raios ultravioleta B (UVB). Existem duas formas de obtenção da vitamina D. A vitamina D₂ ou ergocalciferol é obtida através da alimentação e a vitamina D₃ ou colecalciferol tem produção endógena a partir da ação da radiação UVB. É uma vitamina lipossolúvel, metabolizada no fígado e rins em 25-hidroxitamina D (25[OH]D), sua principal forma circulante, e em 1,25-dihidroxitamina D, sua forma biologicamente ativa [1-4].

A exposição solar costuma ser a principal fonte de vitamina D, estimando-se que em torno de 80-90% dela seja proveniente da síntese cutânea. Os alimentos fonte da vitamina são escassos e normalmente não fazem parte da alimentação ocidental habitual, como por exemplo, salmão, atum, óleos de fígado de peixes e cogumelos secos ao sol. Assim, a maneira mais segura para atingir as necessidades dietéticas de vitamina D parece ser a suplementação [2,5,6].

A vitamina D é essencial para a manutenção da homeostase do cálcio (Ca), para a saúde óssea e para a prevenção de traumatismos e fraturas. Sua deficiência está ligada, principalmente, a graves consequências em relação ao crescimento em crianças e à osteomalácia e osteoporose em adultos. As funções esqueléticas da vitamina D já estão bem estabelecidas e são inquestionáveis. O raquitismo em crianças, causado pela deficiência de vitamina D e que foi epidemia no século XIX, foi praticamente erradicado com o incentivo à exposição solar e a fortificação do leite com a vitamina [4,5]. Todavia, com o possível ressurgimento do raquitismo e o promissor papel da vitamina D em outras importantes funções biológicas, seu estudo vem ganhando destaque nos últimos anos. Tem se buscado, principalmente, evidências a respeito da associação dos níveis de vitamina D com doenças de grande impacto na saúde pública global, como diabetes, síndrome metabólica, câncer, doenças autoimunes e doenças infecciosas, dentre outras [1,6-11].

A prevalência da deficiência e insuficiência de vitamina D é alta em todo o mundo, mesmo em países de baixa latitude, onde, geralmente, se assumia que a radiação UVB era suficientemente adequada para a manutenção de níveis normais da vitamina [12]. Estima-

se que em torno de 1 bilhão de pessoas tenham níveis baixos da vitamina, em todos os grupos étnicos e de idade. A falta de dados em muitos países dificulta a real dimensão da hipovitaminose D, mas, apesar disto, Palacios e Gonzales, em recente revisão sistemática, afirmaram que a deficiência de vitamina D está entre os maiores problemas de saúde pública. O Brasil está incluído neste cenário, mesmo com a escassez de dados populacionais, principalmente em crianças e adolescentes [9,13]. O Rio Grande do Sul, devido a questões climáticas, pode estar em maior risco de deficiência da vitamina D.

Uma série de fatores pode explicar os altos índices de hipovitaminose D, como a menor síntese em resposta à radiação UVB em indivíduos com pigmentação mais escura da pele ou pelo envelhecimento, extensa cobertura da pele pelas roupas, escassa exposição solar, uso de filtros solares e poluição atmosférica. Estima-se, por exemplo, que o uso de um filtro solar com fator de proteção de 30 reduza a síntese de vitamina D em mais de 95% [2-4]. Ainda podem contribuir para o problema a baixa ingestão de alimentos fonte da vitamina e as altas taxas de obesidade. Questões sazonais também interferem nos níveis de vitamina D. A latitude, a estação do ano e/ou o momento do dia influenciam intensamente a produção cutânea da vitamina. Em latitudes acima de aproximadamente 33°, norte ou sul, a síntese da vitamina na pele é baixa ou até mesmo ausente durante a maioria do inverno [4,10,11].

No entanto, mesmo em países com abundante radiação UV, apesar de frequentemente subdiagnosticada, se encontram altas taxas de insuficiência de vitamina D, como é o caso do Brasil. Em estudo realizado com 603 adultos saudáveis em São Paulo, em dois momentos diferentes, encontrou-se prevalência de hipovitaminose D em 77,4% da população após o inverno com um aumento significativo nos níveis de 25(OH)D após o verão [14]. Holick *et al*, ponderam que, na ausência de exposição solar sem proteção, é extremamente difícil obter adequada quantidade de vitamina D exclusivamente através de fontes alimentares, sem fazer uso de suplementação [2]. As recomendações de ingestão adequada de vitamina D para cada faixa etária são divergentes e não se sabe ao certo se estes valores seriam suficientes para promover todos os benefícios associados à vitamina. Da mesma forma, não existe consenso nas questões que envolvem a suplementação.

A melhor maneira para se determinar os níveis de vitamina D é através da dosagem sérica de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). A 25(OH)D é a maior forma circulante de

vitamina D, resultante da soma da síntese cutânea e da fração dietética, possui uma meia-vida de 2 a 3 semanas e é o melhor reflexo dos níveis da vitamina [2,15].

A definição dos pontos de corte para classificação da hipovitaminose D é outro assunto divergente. A *Endocrine Society* (ES), em 2011, sugeriu valores maiores para suficiência em comparação com os previamente sugeridos pelo *Institute of Medicine* (IOM) [2,16]. Os pontos de corte atualmente mais aceitos classificam os níveis de vitamina D em deficiência, insuficiência e suficiência, para concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 20ng/ml, de ≥ 20 até 29ng/ml e ≥ 30 ng/ml, respectivamente [2,15,17,18].

Variações de técnicas laboratoriais, todavia, podem ocorrer na medida da 25(OH)D. Diferentes técnicas podem produzir resultados distintos e a variação entre laboratórios pode chegar a 30% [13]. Entretanto, do ponto de vista clínico, todos os métodos são considerados válidos para detectar as deficiências de vitamina D [3]. A triagem para deficiência da vitamina é recomendada apenas em populações de risco [2,18]. Pacientes com fibrose cística (FC) estão incluídos nas populações de alto risco para deficiência de vitamina D, em função do estado mal absorptivo característico da doença.

A fibrose cística é a mais comum doença hereditária do mundo ocidental, afetando, predominantemente, caucasianos. Causada por uma disfunção do gene regulador de condutância transmembrana (CFTR), um canal de cloreto presente nas células epiteliais, pode afetar múltiplos sistemas, como o respiratório, gastrointestinal, hepatobiliar e reprodutivo, e as glândulas sudoríparas. Questões ambientais, nutricionais, socioeconômicas e genéticas podem interferir nas manifestações clínicas da doença, estando a sobrevida intimamente associada com o estado nutricional e função pulmonar destes pacientes [19]. Com o aumento da expectativa de vida dos fibrocísticos, aumentou também a predisposição à determinadas complicações relacionadas à doença, dentre elas a osteoporose. Isso tornou a deficiência de vitamina D mais evidente nos últimos anos [20].

A prevalência de hipovitaminose D nos pacientes com FC pode atingir os elevados índices observados na população em geral ou ser ainda mais expressiva. Em grandes centros de tratamento pode alcançar taxas em torno de 90% [21]. Os pontos de cortes utilizados na FC para classificação dos níveis de 25(OH)D são os mesmos adotados para a população em geral e recomenda-se que estes pacientes tenham testes anuais de dosagem de vitamina D [15].

Alguns fatores podem ser estar envolvidos com esta prevalência aumentada de hipovitaminose D nos pacientes com FC, como reduzida exposição solar e déficit nutricional. Porém, a mais influente causa talvez seja a má absorção das vitaminas lipossolúveis, decorrente da insuficiência pancreática que atinge em torno de 80-90% dos pacientes. Mesmo após a introdução da terapia de reposição enzimática, a correção das inadequações nas vitaminas lipossolúveis permanece sendo um elemento de difícil manejo [19, 22].

A deficiência de vitamina D na FC tem sido associada com implicações negativas na condição pulmonar dos pacientes. Os estudos, entretanto, são escassos e geralmente realizados com pacientes adultos. A natureza desta associação e os mecanismos envolvidos ainda não estão bem esclarecidos [23]. De fato, a vitamina D na FC tem sido estudada, principalmente, no contexto da doença óssea.

Em suma, notam-se altos índices de deficiência e insuficiência de vitamina D tanto na população em geral como em grupos de risco específicos, caso da fibrose cística. Por outro lado, muitas questões envolvendo a associação da hipovitaminose D com determinados desfechos ainda não foram completamente elucidadas. A etiologia multifatorial dos baixos níveis de vitamina D nos pacientes com FC levanta uma série de interrogações. Uma delas, que necessita melhores definições, envolve a forma de suplementação vitamínica na FC. Os estudos de prevalência de hipovitaminose D sugerem que a suplementação de rotina não está sendo efetiva a ponto de manter os pacientes dentro dos níveis atualmente recomendados de suficiência da vitamina. O monitoramento da 25(OH)D na FC, portanto, deve ser obrigatório. Além disso, mais pesquisas são necessárias para determinar as consequências da insuficiência de vitamina D a curto e longo prazo nesta população.

O presente trabalho foi dividido em quatro capítulos. Este primeiro trata da apresentação sobre o tema em estudo, a justificativa sobre a sua importância e os objetivos do trabalho. Os capítulos II e III são artigos originais e o capítulo IV as conclusões do estudo. O primeiro artigo original (capítulo II) apresenta uma investigação sobre os níveis de vitamina D em pacientes com fibrose cística no sul do Brasil, comparando com uma amostra de controles sem doenças crônicas. O último artigo (capítulo III) avaliou a associação entre hipovitaminose D e desfechos clínicos relevantes para progressão da doença em longo prazo.

1.2 JUSTIFICATIVA

As altas taxas de prevalência de deficiência de vitamina D em todo o mundo explicam o interesse de pesquisadores pelo estudo da vitamina nos últimos anos. O importante papel da vitamina D nas questões que envolvem a saúde óssea está bem consolidado, mas atuais evidências associam a vitamina com o estado nutricional e outras condições de saúde de impacto público, como o diabetes, as doenças cardiovasculares, infecciosas e o câncer, dentre outras. Esclarecimentos a este respeito, todavia, ainda são necessários, principalmente quando se trata de doenças já associadas à deficiência/insuficiência de vitamina D.

De modo geral, existe uma escassez de dados populacionais, em determinados países, e de subgrupos específicos no que diz respeito à prevalência de hipovitaminose D. No Brasil, em se tratando da população pediátrica as informações são extremamente limitadas, impossibilitando o conhecimento da real magnitude desta condição no nosso meio.

Desta forma, a detecção dos níveis de vitamina D é o primeiro passo na tentativa de encaminhar novas perspectivas sobre prevenção e tratamento. O reconhecimento da deficiência da vitamina como um problema clínico que pode afetar, mesmo de forma silenciosa, crianças e adolescentes, sejam eles saudáveis ou portadores de fibrose cística, é fundamental para que uma terapêutica efetiva seja implantada evitando os problemas de crescimento, desenvolvimento e aumento da morbidade que a hipovitaminose D pode acarretar, especialmente em relação à doença respiratória da fibrose cística.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

- Comparar os níveis de vitamina D em crianças e adolescentes com fibrose cística com os níveis de um grupo de referência sem doenças crônicas.

1.3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre o nível de vitamina D e o estado nutricional dos pacientes.
 - Avaliar a associação entre o nível de vitamina D e a função pulmonar como marcador de gravidade da doença.
 - Avaliar a associação entre o nível de vitamina D e a frequência de exacerbações pulmonares da doença.
-

1.4 REFERÊNCIAS

1. Sathe MN, Patel AS. Update in pediatrics: focus on fat-soluble vitamins. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(4):340-6.
 2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911-30.
 3. Aliberch RM, Gómez SO, Mendoza MB, Garcia-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2012;77(4):279-e1.
 4. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: a global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):51-108.
 5. Bueno AL, Czepielewski MA. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. *J Pediatr.* 2008;84(5):386-94.
 6. Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front Physiol.* 2014;5:1-14.
 7. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(2):110-7.
 8. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-6S.
 9. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:138-45.
 10. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(4):640-6.
 11. Fernández EG, Luca B. Patología de la vitamina D. *Medicine.* 2012;11(6):961-70.
 12. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
 13. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-80.
 14. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MCT, Sasaki AL, dos Reis LM, Jorgetti V, Moysés RMA. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone?. *Clin Nutr.* 2010;29(6):784-8.
-

15. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, Marshall BC, Borowitz D. 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.
 16. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
 17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
 18. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, Lazaretti-Castro M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):411-33.
 19. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
 20. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Intern J Endocrinol.* 2010;2010:2-9.
 21. 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.
 22. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Adv Nutr.* 2011;2(3):244-53.
 23. Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Can Respir J.* 2009;16(3):75-80.
-