



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA ALEXANDRA DA SILVA CARLOS TÃO

***INTERNAMENTO POR BRONQUIOLITE AGUDA E NÍVEIS DE
VITAMINA D – HÁ CORRELAÇÃO COM A GRAVIDADE?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PATRÍCIA ALEXANDRA BATISTA MAÇÃO

GUSTAVO MACHADO GUIMARÃES JANUÁRIO SANTOS

MAIO/2020

INTERNAMENTO POR BRONQUIOLITE AGUDA E NÍVEIS DE VITAMINA D – HÁ CORRELAÇÃO COM A GRAVIDADE?

Maria Alexandra da Silva Carlos Tão¹

Patrícia Mação^{2,3}

Gustavo Januário^{2,3}

¹Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Urgência, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Email: mariaalexandra@sapo.pt

Índice

Lista de abreviaturas	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução	7
Material e métodos.....	9
Resultados	10
Vitamina D.....	10
Níveis séricos de vitamina D e infecções respiratórias	11
Níveis séricos de vitamina D e gravidade da bronquiolite aguda	12
Discussão e conclusões	15
Agradecimentos	16
Bibliografia	17
Anexos	20
Tabela 1.....	20

Lista de abreviaturas

25[OH]D	25-hidroxivitamina D
BA	Bronquiolite aguda
DGS	Direção-Geral da Saúde
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
ITRI	Infeção do trato respiratório inferior
PCR	<i>Polimerase chain reaction</i>
SDR	Síndrome de dificuldade respiratória
UCI	Unidade de cuidados intensivos
UV	Ultravioleta
VDR	Recetor da vitamina D
VSR	Vírus sincicial respiratório

Resumo

A bronquiolite aguda (BA) é uma infecção do trato respiratório inferior, que afeta crianças até aos dois anos de idade. Apesar da sua evolução ser maioritariamente benigna, é uma das principais responsáveis pelo internamento de crianças até aos seis meses de idade. Diversos estudos relacionam os níveis séricos de vitamina D com risco de infeções do trato respiratório.

Foi efetuada uma revisão da literatura com o objetivo de reunir e analisar os estudos já publicados sobre o tema, de forma a concluir se é possível relacionar os níveis séricos de vitamina D à data do internamento com critérios de gravidade da BA. A pesquisa bibliográfica, com recurso ao PubMed e outras plataformas, considerou artigos científicos e de revisão publicados nos últimos dez anos.

Níveis mais elevados de vitamina D ao nascimento reduziram o risco da BA no primeiro ano de vida. Quanto à relação entre vitamina D e gravidade da BA, a maioria dos estudos existentes, embora poucos e com limitações, sugere uma relação significativa entre a gravidade da BA e níveis séricos baixos de vitamina D.

Palavras-chave: Bronquiolite; Vitamina D; Gravidade; Lactente; Infecção do trato respiratório inferior; Internamento

Abstract

Acute Bronchiolitis is a viral low respiratory tract infection, affecting children aged less than two years old. Although the evolution is commonly benign acute bronchiolitis is one of the main causes of hospitalization in infants under six months old. Several studies associate seric levels of vitamin D with increased risk of respiratory tract infections.

We did a literature review with the aim to reunite and analyse studies already published about the subject, in order to conclude if it is possible to associate the seric levels of vitamin D at hospital admission with severity criteria of acute bronchiolitis. The bibliographic search, resorting to PubMed and other platforms, considered scientific and review articles published in the last ten years.

Higher levels of vitamin D at birth have reduced the risk of acute bronchiolitis at the first year of life. About the association between vitamin D and acute bronchiolitis severity, most studies, although few and with limitations, suggest a significant correlation between the severity of the disease and low seric levels of vitamin D.

Keywords: Bronchiolitis; Vitamin D; Severity; Infant; Lower respiratory tract infection; Hospitalization

Introdução

A bronquiolite aguda (BA) é uma infecção do trato respiratório inferior (ITRI), habitualmente vírica, afetando as vias respiratórias de menor calibre^{1,2}. Esta patologia ocorre quase unicamente em crianças com menos de dois anos de idade, havendo, no entanto, autores que defendem que a BA é um diagnóstico a colocar apenas até aos doze meses de idade e compreendendo apenas um episódio³.

Na BA, há aumento de produção de muco, podendo também verificar-se broncoespasmo e obstrução da via aérea, pelo que pode ser uma infecção ameaçadora da vida¹.

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o agente infeccioso mais comum, embora o vírus parainfluenza, rinovírus, adenovírus e outros possam ser responsáveis pela infecção, que pode também ser provocada simultaneamente por mais do que um agente¹.

A maioria dos casos de BA tem uma evolução autolimitada e benigna, podendo ser tratada em ambulatório. É, no entanto, uma causa importante de internamento hospitalar nas crianças com menos de 6 meses (responsável por 80% dos internamentos abaixo de um ano)³. Estão particularmente em risco de BA grave as crianças com idade inferior a 6 semanas, aquelas que nasceram com idade gestacional inferior a 34 semanas, imunodeprimidas, portadoras de cardiopatia congénita (com repercussão hemodinâmica), doença respiratória crónica, doença neuromuscular, síndrome de Down, fibrose quística e malformações da via aérea^{2,4}.

A gravidade da BA deve ser avaliada, sempre após desobstrução nasal, registando o dia da doença desde o início da coriza. Para a decisão de internamento hospitalar, devem ser tidos em conta os seguintes critérios: idade inferior a 6-12 semanas, $SpO_2 \leq 92\%$, incapacidade alimentar, dificuldade respiratória moderada a grave ou em agravamento e hipoxemia, presença de fatores de risco de gravidade, incapacidade dos familiares para prestação dos cuidados necessários ou dificuldade no acesso aos cuidados de saúde^{2,4}.

A BA tem uma evolução habitualmente benigna mesmo em crianças hospitalizadas. No entanto, a BA pode ser causa de insuficiência respiratória grave, por obstrução das vias aéreas, taquipneia e hipoxia, podendo ser necessário recorrer a ventilação assistida. Nos pequenos lactentes, o risco de apneia é uma preocupação a ter em conta³.

Embora a maioria dos episódios de BA tenham uma recuperação completa, a hiperreatividade brônquica e ligeiras alterações na função pulmonar podem permanecer por

vários anos. Pode haver recorrência, que tende a ser menos grave, havendo uma incidência ligeiramente maior de asma nas crianças que tiveram BA¹.

De referir uma mortalidade de 1-2% a nível global, maioritariamente em doentes com comprometimento imunológico ou cardiopulmonar preexistente¹.

Tem sido sugerido por alguns autores que níveis mais elevados de vitamina D poderiam proteger contra BA grave, dado que esta vitamina reduziria a resposta inflamatória das células epiteliais das vias aéreas à infeção pelo VSR^{5,6}.

O objetivo deste trabalho foi reunir e analisar a evidência científica mais recente, determinando se é possível relacionar a gravidade da BA com os níveis séricos de vitamina D no momento do internamento.

Material e métodos

Para a realização desta revisão foi efetuada uma pesquisa bibliográfica com recurso à base de dados eletrónica PubMed. Foram utilizados, como palavras-chave, os termos “bronchiolitis”, vitamin D” e “severity”. Foram também tidos em conta ensaios clínicos publicados em Clinicaltrials.gov e Isrctn.com.

A pesquisa de artigos foi feita retrospectivamente, até ao ano 2010, dando maior relevância às publicações mais recentes. Foram incluídos estudos randomizados, ensaios clínicos, artigos de revisão sistemática e artigos de revisão, escritos em português, inglês ou espanhol.

Após uma primeira seleção, baseada no título e resumo, os artigos foram analisados tendo em conta a qualidade dos métodos utilizados, resultados e conclusões. Foram ainda considerados, pela sua relevância, artigos obtidos a partir da bibliografia das publicações originalmente escolhidas.

A pesquisa eletrónica resultou, inicialmente, em 50 artigos, dos quais nove vieram a ser incluídos nesta revisão. Os estudos selecionados foram publicados entre 2010 e 2018. Oito são estudos observacionais e um é um ensaio clínico randomizado. Reportam resultados de cerca de 5000 participantes, com idades entre os 0 e os 48 meses e decorreram nos Estados Unidos da América (2), Turquia, Espanha, Egito, Arábia Saudita, Japão, Jordânia e Irão.

Resultados

Vitamina D

A vitamina D, ou calciferol, é uma vitamina lipossolúvel, que tem duas formas: D3 e D2. A vitamina D3, ou colecalciferol, é sintetizada na pele mediante exposição aos raios ultravioleta (UV), estando presente em alguns alimentos, como os ovos e os peixes gordos. A vitamina D2, ou ergocalciferol, é proveniente de leveduras ou cogumelos expostos a radiação UV⁷.

A vitamina D proveniente da dieta é absorvida pelos enterócitos, através de micelas, e armazenada em quilomícrons⁷. Por isso, doenças que cursem com mal absorção lipídica estão associadas a níveis séricos reduzidos de 25[OH]D, como é o caso da doença celíaca, doença de Crohn, síndrome do intestino curto, fibrose quística, insuficiência pancreática e doença hepática colestática.

Por outro lado, a provitamina D3 sofre, na pele, um rearranjo dependente da radiação UV para formar a vitamina D3. O tempo diário de exposição solar ideal para a síntese da vitamina D necessária não é claro e depende de fatores como o tipo de pele, a latitude, a estação do ano e o momento do dia. As crianças têm maior risco de deficiência de vitamina D, por terem, habitualmente, menor exposição solar⁸.

Independentemente da fonte, a vitamina D é biologicamente inativa, necessitando ainda de processos de conversão enzimática. É convertida no fígado em 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), a forma circulante mais relevante, e, depois, no rim, em 1,25-dihidroxivitamina D, ou calcitriol, a forma ativa de vitamina D. Os níveis séricos de hormona paratiroideia, cálcio e fósforo, contribuem para a regulação da produção de calcitriol no rim⁸.

A vitamina D tem um papel importante na diferenciação dos enterócitos, na absorção intestinal do cálcio e do fósforo e no metabolismo ósseo. A deficiência grave de vitamina D, atualmente rara, causa raquitismo na criança. A deficiência vitamínica subclínica, mais comum, aumenta o risco de osteoporose e fraturas^{7,8}. Estudos têm sugerido que a vitamina D melhora a performance muscular⁷, previne doenças cardiovasculares, reduz a incidência de cancro e protege contra doenças caracterizadas por disfunção autoimune, nomeadamente diabetes mellitus tipo I⁷, asma e esclerose múltipla⁹.

Tem sido atribuído à vitamina D um papel significativo na função imunitária e na redução da inflamação^{5,10}. O calcitriol foi descrito como mediador da resposta imune inata e adquirida^{5,10,11} e como ativador de vias antimicrobianas⁵.

O recetor da vitamina D (VDR) expressa-se em diversos tecidos, regulando a diferenciação e função de vários tipos de células, nomeadamente células proliferativas do sistema imunitário^{9,10}. Nestas células, a ativação do VDR tem um efeito imunomodulatório, prodiferenciativo e antiproliferativo⁹.

Na imunidade inata, foi descrita uma maior expressão do VDR nos macrófagos perante uma agressão patógena¹⁰. Foram identificadas centenas de genes alvo da vitamina D nas células imunitárias, sugerindo um papel da vitamina na imunidade adquirida, nomeadamente na apresentação de antigénios e proliferação e fenótipo das células T, com um efeito supressor de inflamação e promotor de tolerância imunitária¹⁰.

Parecem também existir polimorfismos do VDR que têm sido identificados como fatores de gravidade na BA.^{23,24,25} A investigação e a identificação destes polimorfismos poderá no futuro permitir identificar crianças de risco e aplicar medidas preventivas.²³

Níveis séricos de vitamina D e infeções respiratórias

Diversos estudos recentes parecem também relacionar níveis séricos baixos de vitamina D com maior número e gravidade de infeções do trato respiratório em crianças, nomeadamente BA^{6,12-16}. D. Zisi *et al*, na sua revisão teórica publicada em 2019, refere que este défice vitamínico está associado a um maior risco de nasofaringite, amigdalite e otite média aguda recorrente.⁵⁻⁷

Segundo o estudo de Esposito *et al*¹² realizado em Itália em 2014, 87% das crianças admitidas em unidade de cuidados intensivos por ITRI tinha défice de vitamina D.

Um trabalho efetuado em grávidas na Nova Zelândia, publicado em 2016, mostrou também que níveis séricos baixos de 25[OH]D se relacionam com ITRI nas crianças e com maior mortalidade¹⁷. Concluiu que a suplementação com vitamina D na gravidez e durante a amamentação poderá ser uma medida preventiva, o que é corroborado por vários outros estudos^{13,14,17-20}.

Com base nesta evidência, tem sido sugerido por alguns autores a suplementação com vitamina D como medida preventiva das ITRI, nomeadamente de gripe^{5,12,18,20}. J. Zhou *et al*, num ensaio clínico multicêntrico randomizado que incluiu 400 crianças com 3-12 meses

de idade, concluiu que a suplementação com alta dose (1200 UI/dia) de vitamina D é útil na prevenção da gripe sazonal, podendo reduzir o seu risco em 50%.²¹

Níveis séricos de vitamina D e gravidade da bronquiolite aguda

Segundo alguns autores, a vitamina D reduz a resposta inflamatória das células epiteliais das vias aéreas à infecção pelo VSR, sem diminuir a resposta à agressão viral.^{6,22}

A deficiência de vitamina D ao nascimento parece aumentar o risco de desenvolver BA no primeiro ano de vida^{14-16,18}. O estudo de 2011 de Belderbos et al realizado na Holanda, e no qual foram participaram x crianças dos x aos x meses, refere um risco 95% maior de contrair a doença nas crianças com níveis séricos de 25[OH]D de 50 nmol/L em relação às que tinham 75 nmol/L. Neste estudo as crianças com BA tinham níveis séricos de 25[OH]D mais baixos do que crianças sem a doença^{19 12,18}.

Num estudo prospetivo realizado nos EUA em 2018 para investigar a associação entre a gravidade da BA e a 25[OH]D sérica no momento de admissão hospitalar, no qual participaram 1016 crianças com menos de 12 meses, concluiu-se que a necessidade de internamento em cuidados intensivos foi superior no grupo com níveis de 25[OH]D sérica < 20 ng/mL comparativamente com o grupo com ≥ 30 ng/mL (22% vs 12%, $p=0,003$)²³. (Tabela I)

Outro estudo prospetivo recente, desenvolvido na Turquia com o objetivo de investigar o efeito da deficiência de vitamina D na gravidade de BA em crianças internadas, incluiu 102 crianças entre 1 e 24 meses de idade e observou diferenças significativas nos níveis séricos de 25[OH]D nos grupos de BA ligeira e moderada-grave (26,0 vs 15,5 ng/mL; $p=0,0001$). Foram considerados critérios de gravidade: apneia, frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), tiragem, saturação periférica de oxigénio e cianose²⁴.

G. Moreno-Solís *et al*²⁵ publicou um estudo transversal que teve como objetivo examinar a prevalência de hipovitaminose D nas crianças com BA, comparando com um grupo controlo e encontrar uma correlação entre a gravidade da BA e níveis séricos de 25[OH]D. Neste trabalho desenvolvido em 2015, em Espanha, e que incluiu 60 crianças até aos 11 meses de idade, comparou-se a prevalência de défice de vitamina D (< 20 ng/mL) em grupos de crianças com BA ligeira a grave e grupos controlo. No grupo controlo, 13,33% das crianças tinham deficiência de vitamina D e 13,33% tinha insuficiência (21–29 ng/mL). Na BA leve, 5,6% tinha deficiência e 33,3% insuficiência. Na BA moderada-severa, 26,7% tinha deficiência e 33,3% insuficiência ($p<0,05$). Concluiu que a hipovitaminose é altamente

prevalente nas crianças com BA, com valores mais baixos nas crianças com BA moderada a grave.

Outro estudo prospetivo, de W. Wahab Mohamed *et al*¹¹ pretendeu determinar a relação entre os níveis séricos de 25[OH]D e o risco de BA nos 2 primeiros anos de vida. Publicado em 2013, este estudo decorreu na Arábia Saudita e participaram 206 crianças até aos 24 meses de idade. Os níveis de 25[OH]D sérica na BA não grave foram de 46,1 nmol/L, comparativamente com 27,9 nmol/L na BA grave ($p<0,001$). Concluiu que níveis séricos baixos de 25[OH]D estão relacionados com maior risco e gravidade de BA.

Na Jordânia, N. Halasa *et al*²⁶ desenvolveu um estudo prospetivo com 368 crianças entre 1-24 meses de idade, publicado em 2015, com o objetivo de determinar características clínicas e epidemiológicas da hospitalização por VSR nas crianças. Os resultados indicaram que os níveis de 25[OH]D sérica eram menores nas crianças que necessitaram de oxigénio suplementar (14,1 vs 16,6 ng/mL) ($p<0,01$). Também nas que estiveram internadas em cuidados intensivos o valor foi mais baixo (9,7 vs 14,5 ng/mL) ($p=0,13$). Por outro lado, as crianças que necessitaram de ventilação mecânica tinham 25[OH]D sérica média de 20,5 ng/mL, mais elevada do que os 13,9 ng/mL das que não precisaram ($p=0,19$). O estudo sugere que níveis mais reduzidos de vitamina D sérica estavam associados a maior gravidade.

O estudo de Y. Inamo *et al*²⁷, publicado em 2011 e decorrido no Japão, pretendeu determinar se a vitamina D estaria associada com a gravidade da BA e da pneumonia. Este estudo retrospectivo, incluiu 26 crianças com BA com 1-48 meses de idade. Os autores dividiram as crianças em grupos consoante a 25[OH]D sérica: < 10 ng/mL; < 15 ng/mL; < 25 ng/mL; < 40 ng/mL. Receberam O₂ suplementar 75%, 38%, 25% e 21% das crianças de cada grupo, respetivamente, e necessitaram de ventilação mecânica 25%, 13%, 8% e 4%, respetivamente ($p<0,01$). Concluiu-se que um maior número de crianças com critérios de gravidade tinha deficiência de vitamina D e que as propriedades imunomoduladoras da vitamina D podem influenciar a gravidade da BA.

Um ensaio clínico²⁸ randomizado e duplamente cego, publicado em 2015, no Egito, incluiu 89 crianças com BA entre os 3 e os 23 meses. Um grupo recebeu suplementação diária com 100 UI/Kg/dia de vitamina D desde o primeiro dia da doença e outro recebeu placebo, para avaliar a eficácia da vitamina na terapêutica da BA. O grupo que recebeu a vitamina teve menores critérios de gravidade comparativamente ao grupo controlo: duração da BA 34% menor ($p<0,001$), duração da incapacidade alimentar 44% menor ($p<0,05$) e duração da hospitalização 30% menor ($p<0,01$). O estudo sugere que a suplementação com vitamina D desde o primeiro dia de doença na BA pode diminuir a sua gravidade.

Por outro lado, o estudo de caso-controle de A. Mahyar *et al*⁹, desenvolvido em 2017 no Irão, refere que os níveis séricos de 25[OH]D em crianças com BA não são significativamente diferentes dos das crianças saudáveis. Foram estudadas 114 crianças com 1-24 meses de idade. No grupo das que tinham deficiência de vitamina D (<20ng/mL), foi menor a percentagem de BA (33,3% vs 38,5%) ($p=0,29$).

Também A. Beigelman *et al*⁰, através de um estudo de coorte decorrido nos Estados Unidos da América e publicado em 2015, concluiu que os níveis séricos de 25[OH]D no momento da hospitalização não estão correlacionados com a gravidade da BA. Participaram 145 crianças até aos 12 meses de idade. A duração da hospitalização foi maior nas crianças com deficiência de vitamina D (25[OH]D <30 ng/mL) do que nas que tinham níveis normais (73,3 horas vs 72,8 horas) ($p=0,96$). Por outro lado, a menor saturação de oxigénio em ar ambiente foi menor nas crianças sem deficiência vitamínica (90,9% vs 90,5%) ($p=0,72$). O *Bronchiolitis Severity Score* foi também maior nas crianças com valores mais elevados de vitamina D (7,2 vs 7,7) ($p=0,27$).

Discussão e conclusões

Na BA, seis estudos concluíram que a deficiência de vitamina D está relacionada com maior gravidade da BA^{11,23-27}; um ensaio clínico encontrou benefício na suplementação com vitamina D desde o primeiro dia de doença para diminuir os critérios de gravidade da BA²⁸; dois estudos não encontraram correlação entre os níveis séricos de 25[OH]D e a gravidade da BA^{29,30}.

Embora as conclusões não sejam consensuais, a evidência aponta para a existência de uma relação entre os níveis séricos de 25[OH]D e a gravidade da BA. Esta conclusão está em conformidade com outras revisões publicadas anteriormente, que estudaram a relação dos níveis séricos de vitamina D com a incidência e gravidade da BA e de outras ITRI.^{5,12-13,31-34}

A evidência disponível atualmente sugere um efeito protetor da vitamina D nas infeções respiratórias, no entanto são necessários mais estudos para esclarecer definitivamente o papel dos níveis de vitamina D na gravidade da BA.

Como limitações para esta revisão destacamos que os critérios de gravidade da BA não foram iguais entre os estudos. Esta divergência na definição de gravidade da BA não permite uma comparação rigorosa dos resultados. Tal como os critérios de inclusão e a definição de BA.³

Outra das grandes limitações é a ausência de definição consensual dos níveis séricos de vitamina D considerados normais em idade pediátrica.³¹

Podemos concluir que, a suplementação com vitamina D parece ser protetora contra infeções respiratórias, nomeadamente a BA, diminuindo também a sua gravidade. Em Portugal, a suplementação diária com vitamina D está prevista em norma da DGS, desde os primeiros dias de vida até aos 12 meses de idade. Eventualmente, no futuro, poderá ser benéfico propor a continuidade da suplementação até mais tarde, para diminuir a morbimortalidade causada pela BA e outras infeções respiratórias.

Agradecimentos

À Dr.^a Patrícia Mação, por prontamente me aceitar como orientanda, pela sugestão do tema, pela dedicação, constante disponibilidade e valiosos conselhos ao longo do desenvolvimento deste trabalho. De uma forma especial, por avivar ainda mais a minha preferência pela Pediatria.

Ao Dr. Gustavo Januário, por aceitar a coorientação neste projeto.

Aos colegas, pelo apoio e pela partilha de informação e recursos, numa solidariedade que tanto deve caracterizar a nossa profissão.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e por me proporcionarem os meios para concluir esta etapa.

Ao David, por tudo.

Bibliografia

1. Marcadante KJ, Kliegman RM. Bronchiolitis. In: Nelson Essentials of Pediatrics. 8th ed. Elsevier Ltd; 2019. p. 401–2.
2. Mação P. Infecções das vias respiratórias inferiores. In: Lições de Pediatria Vol I e II. 1st ed. Imprensa da Universidade de Coimbra; 2017. p. 313–26.
3. Guerrero-Fernández J, Sánchez AC, Barreda AB, Menéndez JS, Ruiz JD. Bronquiolitis aguda. In: Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 6th ed. Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 1379–85.
4. DGS. Diagnóstico e Tratamento da Bronquiolite Aguda em Idade Pediátrica. Norma 016/2012 de 19/12/2012. 2015.
5. Zisi D, Challa A, Makis A. The association between vitamin D status and infectious diseases of the respiratory system in infancy and childhood. *Hormones*. 2019 Dec 25;18(4):353–63.
6. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D Decreases Respiratory Syncytial Virus Induction of NF- κ B–Linked Chemokines and Cytokines in Airway Epithelium While Maintaining the Antiviral State. *J Immunol*. 2010 Jan 15;184(2):965–74.
7. Berg JM, Tymoczko JL, Gatto Jr GJ, Stryer L. The Biosynthesis of Membrane Lipids and Steroids. In: Biochemistry. 8th ed. W. H. Freeman and Company; 2015. p. 767–800.
8. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–65.
9. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res*. 2009;65(SUPPL. 5):106–13.
10. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014;5 APR(April):1–15.
11. Wahab Mohamed WA, Al-Shehri MA. Cord blood 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of acute lower respiratory tract infection in early Childhood. *J Trop Pediatr*. 2013;59(1):29–35.
12. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect*

- Dis. 2015;15(1):1–10.
13. Larkin A, Lassetter J. Vitamin D Deficiency and Acute Lower Respiratory Infections in Children Younger Than 5Years: Identification and Treatment. *J Pediatr Heal Care.* 2014;28(6):572–82.
 14. Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, Dursun A, Dilli D, Okumus N. Association of Vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(6):928–32.
 15. Narang GS, Arora S, Kukreja S, Shifali. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory infection in toddlers. *J Nepal Paediatr Soc.* 2016;36(1):14–8.
 16. Shin YH, Yu J, Kim KW, Ahn K, Hong SA, Lee E, et al. Association between cord blood 25-hydroxy-vitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a korean population: A birth cohort study (COCOA). *Korean J Pediatr.* 2013;56(10):439–45.
 17. Grant CC, Crane J, Mitchell EA, Sinclair J, Stewart A, Milne T, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2016;71(9):1325–34.
 18. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JLL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics.* 2011;127(6):1513–20.
 19. Leis KS, McNally JD, Montgomery MR, Sankaran K, Karunanayake C, Rosenberg AM. Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection. *Transl Pediatr.* 2012;1(1):6–14.
 20. Maxwell CS, Carbone ET, Wood RJ. Better newborn vitamin D status lowers RSV-associated bronchiolitis in infants. *Nutr Rev.* 2012;70(9):548–52.
 21. Zhou J, Du J, Huang L, Wang Y, Shi Y, Lin H. Preventive Effects of Vitamin D on Seasonal Influenza A in Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Aug;37(8):749–54.
 22. Stoppelenburg AJ, Von Hegedus JH, Huis In'T Veld R, Bont L, Boes M. Defective control of vitamin D receptor-mediated epithelial STAT1 signalling predisposes to severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Pathol.* 2014;232(1):57–64.
 23. Vo P, Koppel C, Espinola JA, Mansbach JM, Celedón JC, Hasegawa K, et al. Vitamin D Status at the Time of Hospitalization for Bronchiolitis and Its Association with Disease Severity. *J Pediatr.* 2018 Dec;203:416-422.e1.

24. Erol M, Kaya H, Bostan Gayret Ö, Yiğit Ö, Hamilçikan Ş, Can E. The Effect of Vitamin D Deficiency on the Severity of Bronchiolitis in Infants. *J Pediatr Res.* 2017;4(1):12–6.
25. Moreno-Solís G, Fernández-Gutiérrez F, Torres - Borrego J, Torcello-Gáspar R, Gómez-Chaparro Moreno JL, Pérez - Navero JL. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr.* 2015;174(3):365–72.
26. Halasa N, Williams J, Faouri S, Shehabi A, Vermund SH, Wang L, et al. Natural history and epidemiology of respiratory syncytial virus infection in the Middle East: Hospital surveillance for children under age two in Jordan. *Vaccine.* 2015;33(47):6479–87.
27. Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y, et al. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int.* 2011;53(2):199–201.
28. Saad K, Abd Aziz NHR, El-Houfey AA, El-Asheer O, Mohamed SAA, Ahmed AE, et al. Trial of Vitamin D Supplementation in Infants with Bronchiolitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol.* 2015;28(2):102–6.
29. Mahyar A, Ayazi P, Abbasi M, Dalirani R, Taremiha A, Javadi A, et al. Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in children with acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2017;5(2):3–7.
30. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H, et al. Vitamin D levels are unrelated to the severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis among hospitalized infants. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(3):182–8.
31. DGS. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D1. Norma 004/2019 de 14/02/2019. 2019.

Anexos

Tabela 1

Autor	Ano	Tipo de estudo	País	Objetivo	Idade	Número de casos	Crterios de incluso	Crterios de excluso	Valores referncia 25(OH)D	Crterios de gravidade	Concluso
P. Vo	2018	Coorte prospectivo	EUA	Investigar a associao entre a gravidade da BA e a 25(OH)D srica a admissao	< 12 meses	1016	Admissao em unidade hospitalar, diagnstico de BA (de acordo com a American Academy of Pediatrics).	Participao anterior no estudo, pais que no autorizem aspirado nasofaringeo ou colheta de sangue e criana que tenha tido doena cardiopulmonar, imunodeficincia, imunossupressao ou idade gestacional < 32 semanas.	Dividido em 3 grupos: <20 ng/mL, 20-29.9 ng/mL e ≥30 ng/mL.	Internamento em UCI e durao do internamento.	O internamento em UCI foi superior no grupo com nveis de 25(OH)D srica < 20 ng/mL, comparativamente com o grupo com ≥ 30 ng/mL (22% vs 12%, p=0,003). A deficincia de vitamina D relacionou-se com critrios de gravidade.
M. Erol	2017	Estudo prospectivo	Turquia	Investigar o efeito da deficincia de vitamina D na gravidade de BA em crianas hospitalizadas.	1- 24 meses	102	Diagnstico de BA. No define se deve ser o 1º episdio da doena.	Doena pulmonar crnica, doena cardaca, ITRI recorrente, atraso no crescimento e prematuridade.	Deficincia: <20 ng/mL	Apneia, FR, FC, tiragem, SaO2 e cianose.	Houve diferenas nos nveis sricos de 25(OH)D nos grupos de BA ligeira e moderada-grave (26,0 vs 15,5 ng/mL; p=0,0001). A deficincia de vitamina D est relacionada com maior gravidade e hospitalizao na BA.
A. Mahyar	2017	Caso-controle	Ir	Determinar a relao entre os nveis sricos de 25(OH)D e a BA na criana pequena.	1-24 meses	114	Primeiro episdio de sibilos, doena com menos de 2 semanas de durao, evidncia de ITR superior, evidncia de sibilos, com ou sem fevres, sem consolidao no Rx.	Diarreia, doena cardaca congnta, malnutrio, pneumonia, prematuridade, baixo peso ao nascimento.	Deficincia muito severa: < 5ng/mL; Deficincia severa: 5 - 10 ng/mL; Deficincia: 10-20 ng/mL; Nvel subtimo: 20-30ng/mL; Nvel timo: 30-50ng/mL; Acima do normal: 50-	Letargia, dificuldades alimentares, dificuldade respiratria severa, desidratao, SaO2<94%, aumento das necessidades de O2, reteno de CO2 e apneia.	No grupo das crianas que tinham deficincia de vitamina D, foi menor a percentagem de BA (33,3% vs 38,5%) do que nas que tinham valores normais (p=0,29). Os nveis sricos de 25(OH)D em crianas com BA no so significativamente diferentes dos das crianas saudveis.
G. Moreno-Solis	2015	Transversal	Espanha	Examinar a prevalncia de hipovitaminose D nas crianas com BA, comparando com um grupo controle. Encontrar uma correlao entre a gravidade da BA e nveis sricos de 25(OH)D	1-11 meses	60	Prdromos compatveis com ITR superior, aumento do estorço respiratrio, sibilos ou fevres. Apenas o primeiro episdio de sibilos.	Prematuridade, baixo ou alto peso ao nascimento e no momento do estudo, doenas crnicas ou prescrio de medicao que altere o metabolismo da vitamina D.	Deficincia: <20 ng/mL; Insuficincia: 21-29 ng/mL; Suficincia: ≥30 ng/mL	Score Wood Downes e SaO2	Grupo controle: 13,33% das crianas com deficincia de vitamina D e 13,33% com insuficincia. BA leve: 5,6% linha deficincia e 33,3% insuficincia. BA moderada-severa: 26,7% linha deficincia e 33,3% insuficincia (p<0,05). A hipovitaminose 6 prevalente nas crianas com BA. As crianas com BA mais grave tinham valores sricos de 25(OH)D mais baixos.
K. Saad	2015	Ensaio clnico randomizado duplamente cego	Egito	Avallar a eficcia da teraputica com 100 UI/Kg/dia de vitamina D em crianas com BA para diminuir a gravidade da doena.	3-23 meses	89	Quadro de ITRI com menos de 2 semanas e evidncia de infeco viral, sibilos e/ou fevres e aumento do estorço respiratrio.	Dificuldade respiratria severa, internamento em UCI, pneumonia bacteriana, atopia, doena cardiopulmonar crnica, imunodeficincia, doena crnica significativa e distrbios de malabsorao.	No definido	Durao da resoluo da BA, da taquipneia, da tiragem, da incapacidade alimentar, da necessidade de O2 suplementar, da necessidade de administrao de lquidos endovenosos e da hospitalizao	Grupo que recebeu suplementao teve durao da BA 34% menor (p<0,001), durao da incapacidade alimentar 44% menor (p<0,05) e durao da hospitalizao 30% menor (p<0,01). A suplementao diria com vitamina D desde D1 melhora a resoluo da BA.

A. Beigelman	2015	Estudo de coorte	EUA	Determinar se a deficiência de vitamina D está associada com a gravidade da BA	< 12 meses	145	Primeiro episódio de sibilos, zangarota positiva para VSR e disponibilidade de amostras sanguíneas.	História prévia de sibilos ou asma, anomalias congênicas no coração ou nos pulmões, fibrose quística no próprio ou familiares diretos, uso regular de medicação anti-refluxo gastroesofágico, broncodilatadores, ou anti-inflamatórios e prematuridade (<36 semanas).	Normal: >30 ng/mL	Duração da hospitalização, SaO2, BSS (Broncholitis severity score)	Nas crianças com deficiência vitamínica: a duração da hospitalização foi maior (73,3 horas vs 72,8 horas) (p=0,96), a menor SaO2 foi maior (90,9% vs 90,5%) (p=0,172) e o Broncholitis Severity Score foi menor (7,2 vs 7,7) (p=0,27). Os níveis séricos de 25(OH)D no momento da hospitalização não estão correlacionados com a gravidade da BA.
N. Halasa	2015	Estudo prospectivo	Jordânia	Determinar características clínicas e epidemiológicas da hospitalização por VSR nas crianças. Inclui níveis de vitamina D.	1-24 meses	3168	Crianças com sintomas respiratórios e/ou febre até admitidas às 48 horas de admissão hospitalar.	Neutropenia induzida pela quimioterapia e recém-nascidos que não tivessem ainda tido alta.	Não definido	Necessidade de O2 suplementar, internamento em UCI, necessidade de ventilação mecânica e duração da hospitalização.	A 25(OH)D sérica foi menor nas crianças que necessitaram de O2 suplementar (14,1 vs 16,6 ng/mL) (p<0,01) e nas que estiveram internadas em UCI (9,7 vs 14,5 ng/mL) (p=0,13). A 25(OH)D sérica foi maior nas crianças que necessitaram de ventilação mecânica (20,5 ng/mL vs 13,9 ng/mL) (p<0,19). Níveis mais baixos de vitamina D estavam associados a maior gravidade da BA.
W. Wahab Mohamed	2013	Estudo prospectivo	Arábia Saudita	Determinar a relação entre níveis séricos de 25(OH)D e o risco de ITRI nos 2 primeiros anos de vida	< 24 meses	206	Recém-nascidos saudáveis, que tenham tido gestações em complicações.	Anomalias congênicas e história de parto com ejeção in utero de mecônio, corioamnionite materna, febre intraparto ou pré-eclâmpsia.	Deficiência severa: <30 nmol/L; Deficiência: 30-50 nmol/L; Insuficiência: 50-75 nmol/L; Suficiência: > 75nmol/L	SaO2, duração de O2 suplementar e duração do internamento.	A 25(OH)D sérica na BA não grave foi maior que na BA grave (46,1 nmol/L vs 27,9 nmol/L) (p<0,001). Níveis séricos baixos de 25(OH)D estão relacionados com maior risco e gravidade de BA.
Y. Inamo	2011	Estudo de caso retrospectivo	Japão	Determinar se a deficiência de vitamina D está associada com a gravidade das ITRI	1-48 meses	26	Diagnóstico de BA: presença de rinite, coriza, tosse, febre com 1 semana de duração, sibilos e/ou fôvres à auscultação e maior esforço respiratório.	Outras doenças.	Deficiência severa: < 12,5 nmol/L; Deficiência: < 37,5 nmol/L	Necessidade de O2 suplementar e ventilação mecânica	Nos grupos definidos pela 25(OH)D sérica: < 10 ng/mL; < 15 ng/mL; < 25 ng/mL; < 40 ng/mL. Receberam O2 suplementar 75%, 38%, 25% e 21% das crianças de cada grupo e necessitaram de ventilação mecânica 25%, 13%, 8% e 4%, respectivamente (p<0,01). Valores séricos mais baixos de vitamina D relacionaram-se com critérios de gravidade.