

Vitamina D e o Trato Respiratório – Papel Emergente na Modulação Imunológica

Jim Bartley e Carlos Artur Camargo Junior

Introdução

Em 1903, Niels Finsen recebeu o segundo Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina pelo tratamento bem sucedido da tuberculose cutânea com luz ultravioleta¹. Na década de 20, a tuberculose pulmonar era tratada por exposição gradativa ao sol¹. Estas observações, entretanto, foram negligenciadas com o advento das sulfonamidas após a Primeira Guerra Mundial e o desenvolvimento subsequente de antibióticos mais eficazes. Na última década, contudo, a pesquisa sobre a vitamina D trouxe uma nova visão sobre estas intervenções históricas contra a tuberculose e outras doenças infecciosas².

Vitamina D

A vitamina D é formada principalmente a partir de 7-deidrocolesterol na pele pela radiação ultravioleta-B (UVB), e quantidades menores são obtidas por meio da dieta³. A vitamina D também é encontrada naturalmente no óleo de fígado de bacalhau e em peixes oleosos, e é adicionada a alguns alimentos. Circula então no sangue, onde o fígado a converte em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. A 25(OH)D é dosada no sangue para avaliar o conteúdo corpóreo total da vitamina D³. Até recentemente acreditava-se que os rins eram o principal órgão que convertia 25(OH)D em sua forma ativa - 1,25 -dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], mas agora foi reconhecido que a maioria dos órgãos é capaz de realizar a conversão em nível celular³.

A maioria das autoridades considera que o nível de vitamina D <50 nmol/L (dividir por 2,496 para converter em ng/mL) representa uma deficiência de vitamina D³. Usando este critério, a deficiência de vitamina D é comum em muitos países do mundo todo³. Em um pequeno levantamento em pacientes de uma clínica otorrinolaringológica em Auckland do Sul, Nova Zelândia, foi verificado que 2% tinham níveis de 25(OH)D <17,5 nmol/L (um nível associado à osteomalácia) e 58% tinham níveis de 25(OH)D <50nmol/L⁴. Evidências crescentes sugerem que **a deficiência de vitamina D poderia ser um fator na infecção aguda do trato respiratório e doenças correlatas, como asma.**

Vitamina D e imunidade inata

A vitamina D tem um papel importante na imunidade inata através da produção de peptídeos antimicrobianos (AMP), particularmente LL-37 a partir de catelicidina. Os AMP são sintetizados e liberados principalmente por células epiteliais e neutrófilos, e têm um amplo espectro de atividade antimicrobiana contra vírus, bactérias e fungos⁵. A ativação de receptores *Toll-like* nos macrófagos pela lipoproteína bacteriana 19 kDa aumenta a expressão de receptores da vitamina D (VDR) e da enzima CYP27B1 que converte 25(OH)D circulante em 1,25(OH)₂D biologicamente ativa, o que aumenta a expressão de catelicidina nas células².

As bactérias podem existir em sofisticadas comunidades denominadas biofilmes. No estado de biofilme, as bactérias produzem uma matriz extracelular

(muitas vezes denominada “limo”), que protege seus habitantes contra ameaças ambientais. A matriz biofilme também pode proteger as bactérias contra os AMP⁶. Nos biofilmes, as bactérias podem produzir proteinases que podem degradar os AMP^{6,7} e o exopolissacarídeo produzido pelo *S. epidermidis* e *S. aureus* tem carga positiva, e assim repele os AMP de carga positiva⁶. Os AMP também são inativados por produtos da inflamação, como os lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas⁸. Os mecanismos imunológicos inatos através da produção de AMP podem prevenir a infecção, mas podem ser menos eficazes uma vez que os biofilmes estejam estabelecidos.

Vitamina D e imunidade adaptativa

Os VDR estão presentes nas células dendríticas, linfócitos T e B, neutrófilos e macrófagos. A vitamina D é capaz de influenciar a resposta adaptativa de todas estas células². A diferenciação, maturação e ativação da célula dendrítica são inibidas por 1,25(OH)₂D. A 1,25(OH)₂D faz a regulação decrescente da resposta TH1 inibindo o desenvolvimento da célula TH1 e a produção de citocinas TH1². Em uma grande coorte da população britânica, níveis deficientes (<25 nmol/L) e excessivamente elevados (>135 nmol/L) de 25(OH)D estavam significativamente associados com níveis séricos elevados de IgE⁹. A 1,25(OH)₂D também influencia o desenvolvimento da célula TH2 e, desta forma, a resposta alérgica, mas a produção de citocinas TH2 pode ter um formato em U e não linear⁹.

A vitamina D pode influenciar outros linfócitos TH como os linfócitos T secretores de IL-17 (linfócitos TH17)², que podem ser benéficos na asma¹⁰. A vitamina D pode ser capaz de reverter a falta de indução de IL-10, que também está implicada na asma resistente aos corticoesteróides¹¹. A 1,25(OH)₂D também influencia a geração de outra classe de linfócitos T denominados linfócitos FoxP3+ CTLA-4+ TREG, que causam uma imunossupressão potente². A influência da vitamina D sobre o sistema imunológico adaptativo é complexa. 1,25(OH)₂D modula a proliferação de células T e de células B, assim como a produção de citocinas. Através de diversos outros mecanismos variando desde a regulação de células dendríticas até à produção de linfócitos FoxP3+ CTLA-4+ TREG, a vitamina D tem efeitos antiinflamatórios significativos².

Vitamina D e infecção das vias aéreas superiores

Um baixo nível de vitamina D tem sido relacionado a um aumento na incidência de infecções das vias aéreas superiores (IVAS)¹. Níveis baixos de 25(OH)D são observados em crianças com otite média com efusão¹² e doença das tonsilas¹³, mas não havia um grupo controle nestes estudos pequenos. Pinto et al. encontraram níveis baixos de 25(OH) em afro-americanos urbanos, mas não em indivíduos caucasianos com rinosinusite crônica¹⁴. Ginde et al. demonstraram uma relação linear inversa entre a concentração de 25(OH)D e IVAS recentes¹⁵. Sabetta et al. também verificaram que concentrações de 25(OH)D >95 nmol/L estavam associadas com uma redução de duas vezes no risco de desenvolver infecção viral aguda do trato respiratório, assim como uma acentuada redução no número de dias de doença¹⁶.

Um número crescente de estudos intervencionistas sugere que a suplementação com vitamina D protege contra infecção do trato respiratório (**Tabela 1**)¹.

Tabela 1: Ensaios clínicos randomizados e controlados (RCT) que testaram o efeito da suplementação com vitamina D sobre infecção e/ou asma

Autores do estudo e tamanho da amostra	Detalhes do estudo	Resultados	Comentários
Aloia e Li-Ng ¹⁷ n=204	Estudo randomizado controlado por placebo, com 3 anos de duração, usando 2000 UI D3/dia em mulheres afro-americanas	O número de episódios de influenza ou resfriado no grupo tratado foi 1/3 do número no grupo placebo - 8 vs 26	Redução significativa de episódios de influenza relacionados - amostra pequena
Avenell et al ¹⁸ n=3444	Estudo randomizado controlado por placebo usando 800 UI D3/dia durante 24-62 meses contra osteoporose	Nenhuma diferença no nível de infecção ou uso de antibiótico na semana anterior	Dose baixa de vitamina D ₃
Li-Ng et al ¹⁹ n=162	Estudo randomizado controlado por placebo de 12 semanas, usando 2000 UI D3/dia	Nenhuma diferença significativa na incidência de influenza ou sintomas de resfriado	Estudo de 3 meses - com este esquema de dose seriam necessários mais do que 3 meses para alcançar níveis adequados de 25(OH) D
Urashima et al ²⁰ n=334	Estudo randomizado controlado por placebo de 4 meses, usando 1200 UI D3/dia em crianças em idade escolar	Comparado com o grupo controle, RR de 0,58 para influenza A ($p=0,04$). Redução significativa de ataques de asma no grupo tratado ($p=0,006$)	Redução significativa de influenza A, mas não de influenza B. Redução significativa dos ataques de asma
Laaksi et al ²¹ n=164	Estudo randomizado controlado por placebo de 6 meses, usando 400 UI D3/dia	Diferença marginalmente significativa nos dias de ausência, nas primeiras 6 semanas do estudo ($p=0,06$); grupo suplementado foi descrito como mais saudável ($p=0,045$)	Apesar do baixo nível de suplementação com D ₃ 51,3% das pessoas no grupo tratado permaneceram saudável x 35,7% no grupo placebo
Manaseki-Holland et al ²⁶ n=453	Estudo randomizado controlado com placebo com uma única dose oral de 100.000 UI D ₃	Nenhuma diferença em dias para recuperação, mas o tempo até recidivar a pneumonia foi maior no grupo com Vit D ₃ (72 dias vs 59 dias)	

Makak et al ³¹ n=48	Estudo randomizado controlado por placebo, com duração de 6 meses, com 500 UI D ₃ /dia em crianças	Redução significativa nas exacerbações da asma no grupo tratado [17% vs 46%] ($p=0,029$).	Em comparação com os pacientes com níveis estáveis ou aumentados de 25(OH)D, os com níveis diminuídos tinham oito vezes maior probabilidade de ter uma exacerbação da asma
Martineau et al ²⁷ n=126	Estudo randomizado controlado por placebo com 100.000 UI D ₃ na linha basal, com 12, 28 e 42 dias	Nenhuma diferença significativa no tempo até a conversão da cultura de escarro [36 dias vs 43 dias] ($p=0,14$)	A conversão da cultura de escarro é acelerada no genótipo <i>TaqI</i> VDR ($p=0,02$)

Em um estudo realizado por Aloia e Li-Ng em que 25(OH)D foi administrada visando a saúde esquelética, foi observada uma redução no risco de infecções^{17,18}. Por outro lado, em um estudo recente de Li-Ng et al. foram randomizados 162 adultos para receberem vitamina D₃ (2000 UI) diariamente ou placebo durante 12 semanas¹⁹. Não foi encontrada nenhuma diferença com relação à duração ou gravidade dos sintomas de IVAS.

Os autores atribuem a ausência de achados a diversas razões. Primeiro, os participantes dos estudos iniciaram a suplementação com vitamina D durante o inverno, e não no outono ou até mesmo antes. São necessários até três meses para que os níveis de 25(OH)D no sangue alcancem um platô se não for dada uma dose de ataque. Isto significou que os participantes alcançavam níveis ideais de 25(OH)D ao final do inverno e final do estudo. Segundo, a dose de vitamina D pode ter sido inadequada e terceiro, os níveis basais de 25(OH)D foram mais altos do que em estudos anteriores, significando que a suplementação com vitamina D pode ter sido menos eficiente nestes voluntários saudáveis.

Em um segundo estudo randomizado controlado, Urashima et al. administraram doses diárias de 1.200 UI/dia de Vitamina D₃ a 334 crianças japonesas em idade escolar²⁰. Houve uma redução de 50% no número de crianças diagnosticadas com influenza A, o desfecho primário. Entretanto, se combinarmos o número de casos de influenza A e influenza B, não houve redução nas infecções entre o grupo tratado com vitamina D e o grupo controle. Isto sugere que a suplementação com vitamina D foi ineficiente na redução da incidência de infecções do trato respiratório.

Em um terceiro estudo randomizado controlado, Laaksi et al. suplementaram **164 homens jovens na Finlândia com 400 UI/dia de vitamina D₃**²¹. **A falta aos compromissos devido a infecções do trato respiratório e o número de dias de ausência foram menores no grupo tratado** 2,2±3,2 dias em comparação com 3,0±4,0 dias no grupo placebo. A proporção de indivíduos sem nenhum dia de ausência foi ligeiramente mais elevada no grupo que recebeu a suplementação com vitamina D (51,3%) do que no grupo placebo (35,7%).

Vitamina D e infecção das vias aéreas inferiores

O raquitismo está associado a um maior risco de infecções agudas do trato respiratório, particularmente pneumonia¹. Na Turquia, recém-nascidos com uma deficiência subclínica de vitamina D têm um risco maior de desenvolver infecções agudas do trato respiratório inferior²². No Canadá, um número significativamente maior de crianças deficientes em vitamina D foi internado em uma unidade pediátrica de terapia intensiva com infecção aguda do trato respiratório inferior²³. Um estudo caso-controle também relatou uma associação entre os níveis séricos de 25(OH)D <50 nmol/L e infecção aguda do trato respiratório inferior em crianças²⁴. Este estudo levou ao reconhecimento de uma associação entre a deficiência subclínica de vitamina D, aleitamento materno não exclusivo e um maior risco de infecções agudas graves do trato respiratório inferior. Um estudo canadense demonstrou que o *status* de 25(OH)D não estava associado com um aumento do risco de hospitalização por infecção aguda do trato respiratório inferior. Entretanto, o nível médio de 25(OH)D destes lactentes era 77 nmol/L, indicando que seu *status* de vitamina D não ia ser um fator importante em seu risco para desenvolver infecção²⁵.

Em um estudo recente randomizado e controlado, 453 crianças afegãs com idades entre 1-36 meses e com pneumonia receberam uma única dose oral elevada de vitamina D₃ (100.000 UI) ou gotas de placebo, bem como o tratamento rotineiro de pneumonia²⁶. Ainda que o tempo para recuperação fosse similar, 45% das crianças suplementadas tiveram mais um episódio de pneumonia dentro de 90 dias após a suplementação e 58% das crianças do grupo placebo. As crianças do grupo suplementado com Vit D₃ levaram mais tempo para recidivar um episódio de pneumonia (72 dias vs 59 dias).

Recentemente, Martineau et al. demonstraram que a administração de quatro doses de 100.000 UI de vitamina D₃ não influenciou significativamente o tempo até a conversão da cultura de escarro em um estudo populacional de tuberculose pulmonar (tempo mediano até a conversão da cultura de escarro foi de 36 dias no grupo com intervenção e 43 dias no grupo placebo), mas acelerou significativamente a conversão da cultura de escarro nos participantes com o genótipo *tt* do polimorfismo *TaqI* do receptor de vitamina D²⁷.

Vitamina D e asma

Na infância, a sibilância e as exacerbações da asma são geralmente devidas a infecções respiratórias agudas sem complicações. A prevalência de asma é maior em países industrializados que estão mais distantes do Equador e menor nos países localizados em altitudes mais elevadas²⁸. Camargo et al. encontraram uma relação inversa entre o nível de 25(OH)D no sangue do cordão umbilical e o risco acumulativo de sibilância com 15 meses, três anos e cinco anos de idade, mas nenhuma associação com asma diagnosticada por médico²⁹. Em um levantamento realizado na América do Norte, Brehm et al. estudaram **em 1.022 crianças a associação entre o nível sérico de 25(OH)D e o risco de uma exacerbação grave de asma** (definida como uma visita à emergência ou uma hospitalização relacionadas a asma)³⁰. **As crianças com níveis de 25(OH)D <75 nmol/L tinham maior probabilidade de ter uma exacerbação grave nos quatro anos seguintes.**

Em um estudo randomizado controlado em que **crianças japonesas receberam diariamente 1.200 UI, as que tinham um diagnóstico prévio de asma tiveram uma redução significativa no número de crises asmáticas**²⁰. Apenas duas crianças asmáticas tomando vitamina D e 12 tomando placebo tiveram “ataques de asma”. Majak et al. pesquisaram o papel da **suplementação com vitamina D (Vitamina D₃ 500 UI diariamente) durante seis meses em crianças polonesas com diagnóstico recente de asma**³¹. Foi observada uma redução significativa nas exacerbações de asma devidas a infecções agudas do trato respiratório superior. As crianças cujos níveis de 25(OH)D diminuíram ao longo do estudo tiveram uma probabilidade oito vezes maior de ter uma exacerbação da asma do que as crianças com nível estável ou elevado de 25(OH)D.

Diferentemente destes achados favoráveis, Hyppönen et al. relataram que a suplementação regular de lactentes finlandeses com vitamina D (≥ 2000 UI/dia) aumentou o risco de desenvolvimento de atopia, rinite alérgica e asma com a idade de 31 anos³². Em outro estudo, no Reino Unido, também foi estabelecida uma relação entre níveis séricos de 25(OH)D₃ deficientes (< 25 nmol/L) e excessivamente elevados (> 135 nmol/L) com níveis séricos elevados de IgE⁹. A relação da vitamina D com asma e alergia parece complexa. **A vitamina D poderia influenciar a asma em dois níveis: 1) predisposição para a proteção contra asma e 2) prevenção das exacerbações de asma relacionadas às infecções.**

Orientação prática para os clínicos

Devido aos riscos de lesões à pele e câncer de pele, muitas pessoas e profissionais da área da saúde preferem a **suplementação oral de vitamina D** no tratamento de pacientes com deficiência de vitamina D. Como a suplementação oral regular só permite que os níveis plasmáticos sejam alcançados depois de dois a cinco meses, uma dose de ataque pode ser útil, com frequência. O ser humano pode obter a vitamina D oralmente em duas formas – vitamina D₃ (colecalfiferol) e vitamina D₂ (ergocalciferol). Para elevar os níveis de 25(OH)D, a maioria dos especialistas considera o ergocalciferol menos potente do que o colecalfiferol. Como regra geral, a cada 100 UI/dia de vitamina D₃ consumida por adultos, os níveis de vitamina D aumentam em aproximadamente 1,75 nmol/L (0,70 nmol/L para cada micrograma /dia)³³. As recomendações atuais de suplementação com vitamina D podem ser inadequadas para muitas pessoas com deficiência de vitamina D, mesmo para alcançar níveis séricos de apenas 50 nmol/L ou mais. As necessidades de vitamina D em diversos estágios da doença não são conhecidas. Uma recomendação padrão de suplementação oral de vitamina D na presença de infecção ou problemas de absorção pode não ser adequada para todas as pessoas. A influência de uma infecção ativa sobre as necessidades de vitamina D não é conhecida. O trabalho recente de Martineau et al. indica que os polimorfismos genéticos para a vitamina D também parecem influenciar a eficácia do tratamento com vitamina D²⁷.

Muitos laboratórios usam 150 nmol/L ou 200 nmol/L como o limite superior seguro para 25(OH)D. Contudo, um nível seguro de 25(OH)D pode não ser necessariamente um nível ótimo. Níveis séricos excessivamente elevados de 25(OH)D (>135 nmol/L) estão associados com níveis séricos elevados de IgE. Outras pesquisas são necessárias para determinar os níveis ideais de vitamina D. Atualmente, a faixa ideal de 25(OH)D parece estar entre 100 e 125 nmol/L. Níveis mais elevados podem não ser benéficos em diversas doenças.

Conclusões

A vitamina D tem relações importantes com o sistema imunológico inato e o adquirido. Muitos estudos clínicos realizados no mundo todo sugerem que **a vitamina D pode ter um importante papel na prevenção e no tratamento de numerosas doenças infecciosas¹.** Dados obtidos em estudos randomizados controlados com placebo começam a ser publicados (**Tabela 1**). Na maioria das situações, ainda é preciso determinar os esquemas de tratamento ideais com vitamina D, bem como os níveis séricos apropriados de 25(OH)D. Os estudos sugerem, entretanto, que **muitas pessoas podem beneficiar-se da suplementação com vitamina D para melhorar seu conteúdo corporal de vitamina D.**

Referências bibliográficas

Como a literatura sobre a vitamina D e as doenças infecciosas é muito extensa, as referências foram limitadas àquelas relacionadas a trabalhos e revisões recentes. Os autores se desculpam caso haja referências indiretas ao trabalho de pesquisadores que não estão relacionados abaixo.

1. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol* 2010;124:465-9.
2. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:80-90.
3. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
4. Bartley J, Reid D, Morton RP. Prevalence of Vitamin D deficiency among patients attending a general otolaryngology clinic in South Auckland. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:326-8.
5. Brogden K. Antimicrobial peptides: pore inhibitors or metabolic inhibitors in bacteria?. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:238-50.
6. Otto M. Bacterial evasion of antimicrobial peptides by biofilm formation. *CTMI* 2006;306:251-8.
7. Schmidtchen A, Frick I, Andersson E, Tapper H, Björck L. Proteinases of common pathogenic bacteria degrade and inactivate the antibacterial peptide LL-37. *Mol Microbiol* 2002;46:157-68.
8. Rosenfeld Y, Shai Y. Lipopolysaccharide (endotoxin)-host defense antibacterial peptides interactions: role in bacterial resistance and prevention of sepsis. *Biochim Biophys Acta* 2006;1758:1513-22.

9. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE – a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64:613-20.
10. Al-Ramli W, Prefontaine D, Chouiali F, et al. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1185-7.
11. Xystrakis E. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2005;116:146-55.
12. Linday L, Shindledecker R, Dolitsky J, Chen T, Holick M. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in young children undergoing placement of tympanostomy tubes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:740-4.
13. Reid D, Morton R, Salkeld L, Bartley J. Vitamin D and tonsil disease – preliminary observations. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2011;75:261-4.
14. Pinto J, Schneider J, Perez R, DeTineo M, Baroody F, Naclerio R. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in urban African American subjects with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:415-7.
15. Ginde A, Mansbach J, Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third National Health and Nutrition Examination survey. *Arch Int Med* 2009;169:384-90.
16. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010;5:e11088.
17. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095-96.
18. Avenell A, Cook J, MacLennan G, MacPherson G. Vitamin D supplementation to prevent infections: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people. *Age Ageing* 2007;36:574-7.
19. Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009;137:1396-404.
20. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255-60.
21. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double blinded trial among young Finnish men. *J Inf Dis* 2010;202:809-14.
22. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu Ö, Balci H, Nuhuğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2007;63:473-7.
23. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:981-8.
24. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nut* 2004;58:563-7.

25. Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr* 2007;63:297-9.
26. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010;15:1148-55.
27. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:242-50.
28. Weiland SK. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occupat Environ Med* 2004;61:609-15.
29. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127:e180-e7.
30. Brehm J, Schuemann B, Fuhlbrigge A, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-8.
31. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* 2011;Feb 9. [Epub ahead of print]
32. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: Northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1037:84-95.
33. Heaney R, Davies K, Chen T, Holick M, Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10 [Erratum, *Am. J. Clin. Nutr.* 78: 1047].