

Efetividade de vitamina D para rinite alérgica: sinopse baseada em evidências

Osmar Clayton Person^I, Camila Simão Teixeira de Andrade^{II},
Maria Eduarda dos Santos Puga^{III}, Álvaro Nagib Atallah^{IV}

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: A suplementação de vitamina é considerada na prevenção de muitas doenças, incluindo a rinite alérgica, cuja prevalência tem aumentado nos últimos anos, impactando a saúde pública. **Objetivo:** Avaliar a efetividade da suplementação de vitamina D para a prevenção e o tratamento da rinite alérgica. **Material e Métodos:** Trata-se de sinopse baseada em evidências. Procedeu-se à busca por estudos que associavam a vitamina D à rinite alérgica em três bases eletrônicas de dados: Cochrane - Central de Registros de Ensaios Clínicos - CENTRAL (2022), PubMed (1966-2022) e Portal BVS (1982-2022) e no megabuscar de evidências TRIPDATABASE (2022). Dois pesquisadores independentemente extraíram os dados e avaliaram a qualidade dos estudos para a síntese. O desfecho primário de análise envolveu a redução de crises de rinite. **Resultados:** Foram encontrados 125 estudos. Cinco estudos (três ensaios clínicos randomizados e dois coortes) foram incluídos. **Discussão:** A literatura apresenta poucos estudos relacionando vitamina D e rinite alérgica. Os estudos em humanos são ensaios clínicos de baixa amostragem e elevada heterogeneidade, que avaliaram efetividade da suplementação de vitamina D para redução de sintomas da rinite. Os dois estudos coorte encontrados não estabeleceram relação entre a exposição à vitamina D e menor manifestação de doença alérgica. O nível de evidência é muito baixo e não permite, nesse momento, aferir a efetividade da vitamina D para essa finalidade. **Conclusões:** Não há evidência de efetividade da suplementação de vitamina D para tratamento e prevenção da rinite alérgica, sendo recomendada a realização de novos estudos de boa qualidade metodológica.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D, calcitriol, rinite, prevenção de doenças, prática clínica baseada em evidências

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{II}Aluna do Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0001-8505-1912>

^{III}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{IV}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brasil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor; síntese de resultados; extração de dados e redação. Andrade CST: extração de dados e redação; Puga MES: estratégia de busca, revisão metodológica; Atallah NA: revisão do texto e orientação. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e todos revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brasil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Osmar Clayton Person

Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 — Jardim das Imbuías — São Paulo (SP) — CEP 04829-300

Tel. (11) 21418555 — E-mail: operson@prof.unisa.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 22 de maio de 2022. Última modificação: 30 de maio de 2022. Aceite: 31 de maio de 2022.

CONTEXTUALIZAÇÃO

A prevalência das doenças alérgicas vem aumentando nos últimos anos e, conseqüentemente, o impacto na saúde pública deve ser considerado. A alimentação e a suplementação adequadas de vitaminas durante a gestação têm sido apontadas como essenciais para a redução de risco de ocorrência de doenças na infância, incluindo alergias, visto a alimentação materna durante a gravidez ser um potencial fator de risco modificável, podendo ser entendida como estratégia para prevenção de doenças, como a rinite.¹

A rinite evoca condições outras que ampliam o impacto à saúde quando associadas. A rinite e asma são doenças que frequentemente apresentam-se juntas, sendo que as principais teorias que tentam explicar essa coexistência evidenciam que o processo inflamatório de vias aéreas, provocado pela rinite alérgica, pode resultar em uma resposta inflamatória sistêmica, aumentando a hiperresponsividade brônquica e a reatividade frente a diferentes estímulos, por meio da ação, predominante, de linfócitos T- helper 2 e eosinófilos, desencadeando o quadro de asma. A presença concomitante de asma e rinite alérgica na infância é, portanto, uma ameaça à qualidade de vida, o que torna importante a valorização de sua prevenção desde o período embrionário, através de meios que contribuam na modulação do sistema imunológico.²

O desenvolvimento do sistema imunológico infantil durante a vida fetal pode influenciar nos fatores de risco de desenvolvimento de doenças. Não obstante, a vitamina D é reconhecida como um regulador imunológico, podendo-se inferir que sua deficiência durante a gestação possa influenciar no desenvolvimento de rinite alérgica na infância.³

A vitamina D é o nome coletivo para colecalciferol (Vitamina D3) e ergocalciferol (Vitamina D2), que são precursores de hormônios com importante parte no metabolismo de cálcio e fosfatos. A vitamina D pode ser obtida por meio da nutrição, sendo o colecalciferol (Vitamina D3) de origem animal e ergocalciferol (vitamina D2) de origem vegetal. Outra forma de obtenção da vitamina D é por meio de sua síntese na derme, em meio à exposição de radiação ultravioleta-B (UVB).⁴

A vitamina D contribui para a modulação do sistema imunológico, considerando que os receptores de vitamina D estão presentes em todos os sistemas, inclusive em células do sistema imune inato e adaptativo, como macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e linfócitos T. A ação da vitamina D nessas células parece estimular respostas imunes inatas e modular respostas adaptativas.⁵

A deficiência materna de vitamina D durante a gestação é proposta como fator de risco para o desenvolvimento de rinite alérgica na infância, mas estudos observacionais que

investigaram a relação entre desfechos alérgicos em crianças e o total de 25- hidroxivitamina D materno, durante a gestação, demonstraram resultados inconsistentes.⁶

A vitamina D tem sido utilizada na prática clínica como opção preventiva ou terapêutica em muitas doenças. Entretanto, não se conhecem as evidências de seu benefício para prevenção da rinite alérgica em estudos clínicos. Essa lacuna na literatura levou-nos à proposta deste estudo, na busca das evidências disponíveis até o momento.

OBJETIVOS

Avaliar as evidências de efetividade da suplementação de vitamina D para prevenção e tratamento de rinite alérgica.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de sinopse de evidências. Procedeu-se à busca nas seguintes bases eletrônicas de dados, sendo: MEDLINE via PubMed (1966-2022) – www.pubmed.gov, Cochrane (2022) e Portal Regional BVS e, também, no megabusador de evidências TRIPDATABASE (2022). Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa. A data da última pesquisa foi 11 de maio de 2022.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DeCS – Descritor em Ciências da Saúde – <http://decs.bvs.br/> e no MeSH – Medical Subject Headings – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Foram utilizados os descritores e termos: “Rhinitis”[Mesh] OR (Allergic rhinitis) OR “Vitamin D” OR “Calcitriol”. A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o *Handbook* da Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.⁷

A estratégia de busca utilizada para a pesquisa nos bancos eletrônicos de dados é apresentada no **Quadro 1**.

O planejamento envolveu a seleção dos estudos com o maior nível de evidência, sendo priorizadas, na ordem, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, os ensaios clínicos (randomizados ou não), os estudos coorte, os estudos caso-controle e os estudos de séries de casos, seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência. Foram avaliados os desfechos redução de crises de rinite alérgica, melhora dos sintomas da rinite e efeitos adversos.

O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. Os resultados de estudos individuais foram resumidos em tabela. Foram considerados os estudos publicados na íntegra.

Os critérios de nivelamento das evidências foram adaptados do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence¹³ e apresentados na **Tabela 1**.

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em maio de 2022 um total de 125 referências, sendo 21 no PubMed, 79 referências na Cochrane, 9 no Portal BVS/LILACS e 16 no TRIPDATABASE. Depois de eliminadas as duplicidades e as referências não relacionadas ao escopo dessa análise, foram selecionadas as evidências de melhor qualidade, priorizando-se a pirâmide de nível de evidências, o que totalizou a inclusão de cinco estudos (três ensaios clínicos randomizados e dois coortes).

A **Tabela 2** apresenta os estudos incluídos nessa revisão.

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos disponíveis na literatura que relacionam vitamina D e rinite alérgica são estudos que envolveram

experimentação animal. Esta revisão em síntese de evidências identificou três ensaios clínicos randomizados de pequeno porte e dois estudos coorte. Embora todos os ECR tenham identificável possível relação entre a suplementação de vitamina D e a melhora clínica dos sintomas de rinite, trata-se de estudos com elevada heterogeneidade e baixa amostragem. Quanto aos estudos coorte, com abrangência de identificação de possível efeito protetivo contra a manifestação ou redução do surgimento dos sintomas clínicos de rinite, nenhum pôde correlacionar esse vínculo.

O nível de evidência, portanto, é bastante limitado e nos cinco estudos identificados nas bases eletrônicas de dados e incluídos, oscilou de nível III e V, de acordo com o escalonamento de Oxford. Atualmente longe se está de obtenção do nível I de evidência, sendo necessária a realização de novos ensaios clínicos com padronização de descrição de resultados para melhor robustez na qualidade da evidência.

Quadro 1. Estratégia de Busca – 11/05/2022

Estratégias de busca/bases de dados	Resultados
PubMed	
#1 "Rhinitis, Allergic"[Mesh] OR (Allergic Rhinitides) OR (Rhinitides, Allergic) OR (Allergic Rhinitis)	
#2 "Vitamin D"[Mesh] OR (Vitamin D) OR (Receptors, Calcitriol)	21
#3 #1 AND #2	
Filters applied: <i>Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.</i>	
Cochrane library	
#1 (Rhinitis, Allergic) OR (Allergic Rhinitides) OR (Rhinitides, Allergic) OR (Allergic Rhinitis)	
#2 (Vitamin D) OR (Receptors, Calcitriol)	79
#3 #1 AND #2	
Portal Regional BVS/LILACS	
#1 MH:"Rinite Alérgica" OR (Rinite Alérgica) OR (Rinitis Alérgica) OR (Rhinitis, Allergic) OR MH:C08.460.799.315\$ OR MH:C08.674.453\$ OR MH:C09.603.799.315\$ OR MH:C20.543.480.680.443\$	
#2 MH:"Vitamina D" OR (Vitamina D) OR (Vitamin D) OR MH: D04.210.500.812.768\$	9
#3 #1 AND #2	
TRIPDATABASE	
#1 (Rhinitis Allergic)	
#2 (Vitamin D) OR (Receptors, Calcitriol)	16
#3 #1 AND #2	

Tabela 1. Critérios de níveis de evidência

Nível de evidência	Terapia/prevenção/etiologia/risco
I	Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados randomizados
II	Ensaio clínico controlado com intervalo de confiança estreito (grande tamanho amostral)
III	Pelo menos um ensaio clínico
IV	Revisão sistemática com homogeneidade de estudos coorte
V	Estudo coorte ou um ensaio clínico randomizado de menor qualidade
VI	Estudos antes e depois ou estudos ecológicos
VII	Revisão sistemática com homogeneidade de Estudos caso-controle
VIII	Estudo caso-controle
IX	Relato de casos ou coorte ou caso-controle de menor qualidade
X	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em fisiologia ou estudos básicos

Fonte: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (adaptada).¹³

Tabela 2. Estudos incluídos na revisão e síntese

Autor	Desenho ano/país	Intervenção	Resultados e conclusões
Bakhshaei e cols. ⁸	Ensaio clínico randomizado/2019 (Irã) n = 80	Objetivo: avaliar a efetividade da suplementação de vitamina D na redução da sintomatologia da rinite alérgica População: pacientes com rinite alérgica e deficiência de vitamina D (menos de 10-20 ng/ml) Intervenção: grupo tratado com cetirizina e vitamina D – 50.000 UI (n = 40) por oito semanas. Grupo controle tratado com cetirizina e placebo (n = 40) Método: Avaliação por dosagem sérica de vitamina D, antes e após o tratamento e por questionário padronizado	Nível de vitamina D antes e após o tratamento: - grupo tratado: 14 ng/ml/ 24,08 ng/ml) – $P < 0,001$- - grupo controle (antes do tratamento) – 14,67 ng/ml Escores de severidade dos sintomas: - sem diferença entre os grupos antes do tratamento – $P = 0,073$ - após o tratamento de oito semanas: melhora mais acentuada no grupo de vitamina D – $P = 0,007$ Conclusão: a suplementação de vitamina D associada a anti-histamínico, comparada a anti-histamínico isoladamente resulta em maior melhora dos sintomas de rinite alérgica Nível de Evidência: III
Jerzynska e cols. ⁹	Ensaio clínico randomizado/2016 (Polônia) n = 50	Objetivo: avaliar a efetividade da imunoterapia sublingual associada à suplementação de vitamina D na rinite alérgica em crianças População: crianças com rinite alérgica e sensibilização a alérgenos inalatórios Intervenção: Grupo tratado com imunoterapia sublingual e vitamina D – 1.000 UI (n = 25) por cinco meses. Grupo controle (n = 25) tratado com imunoterapia sublingual Método: Avaliação por questionário embasado nos sintomas alérgicos	Maior efetividade da terapia combinada com suplementação de vitamina D, que reduziu mais satisfatoriamente a sintomatologia alérgica nasal ($P = 0,014$) e manifestação de sintomas de asma brônquica ($P = 0,001$), bem como os sintomas combinados ($P = 0,001$) Ausência de eventos adversos significativos Ausência de efeitos adversos Nível de Evidência: III
Jerzynska et cols. ¹⁰	Ensaio clínico randomizado/2014 (Polônia) n = 38	Objetivo: comparar os efeitos clínicos e imunológicos da exposição ao pólen em crianças com rinite alérgica expostas à suplementação de vitamina D, ou placebo População: crianças com rinite alérgica e sensibilização a pólen Intervenção: Grupo tratado com vitamina D – 1.000 UI (n = 21) por oito semanas Grupo controle (n = 17) tratado com placebo por oito semanas Método: Avaliação por questionário embasado em escores para sintomas alérgicos nasais e manifestações pulmonares e avaliação por marcadores imunológicos	Manifestações clínicas alérgicas foram menores no grupo tratado com vitamina D ($P = 0,0371$) Maior aumento de citocinas imunomoduladoras (CD4+CD25+Foxp3+) no grupo tratado com vitamina D Nível de Evidência: III
Maslova e cols. ¹¹	Coorte/2013 (Dinamarca) n = 44.825	Objetivo: avaliar a relação entre a vitamina D, obtida da dieta e suplementação na gestação, e a manifestação de sintomas de asma e rinite alérgica nos filhos, dos 18 meses aos 7 anos de vida Gestantes que no meio da gestão foram expostas a dosagens de vitamina D entre 2500 e 25000 Kj/dia. Participantes: 33.425 Não participantes: 11.400	Não foram observadas diferenças, sendo: - rinite alérgica sobre o total de exposição à vitamina D: RR = 1,00; IC 95% 1,00-1,02 ($P = 0,33$) - rinite alérgica sobre vitamina D obtida de suplementação: RR = 1,00; IC 0,99-1,01 ($P = 0,51$) - rinite alérgica sobre vitamina D obtida somente da dieta: RR = 1,01; IC 95% 0,99-1,04 ($P = 0,31$) - Asma aos 18 meses de vida: RR = 1,00; IC 95% 0,99-1,00 ($P = 0,90$) - Asma aos sete anos de vida: RR = 1,00; IC 95% 0,99-1,01 ($P = 0,73$) Conclusão: Os resultados sugerem uma relação inversa fraca entre níveis elevados de vitamina D e asma tardia na infância, mas não precoce Nível de Evidência: V

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autor	Desenho ano/país	Intervenção	Resultados e conclusões
Hennessy e cols. ¹²	Coorte/2018 (Irlanda) n = 2.587	Objetivo: avaliar as associações entre a exposição intrauterina à vitamina D e as manifestações atópicas na infância Dosagem de vitamina D em gestantes com 15 semanas de gestação: n = 1.537 Dosagem no sangue do cordão umbilical: n = 1.050	Ausência de relação entre a vitamina D e a manifestação de doenças atópicas OR = 1,00; IC 95% 0,91-1,09; (P = 0,991) Conclusão: Não houve diferenças entre a exposição à vitamina D na gestação e doenças atópicas na infância Nível de Evidência: V

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança, OR = odds ratio.

Bakhshae e cols.⁸ realizaram ensaio clínico randomizado em 2019, no Irã, com 80 pacientes, objetivando avaliar a efetividade da suplementação de vitamina D para redução da sintomatologia da rinite alérgica. Os autores encontraram melhor performance na redução dos sintomas da rinite alérgica no grupo de pacientes tratados com vitamina D e cetirizina em comparação com o grupo tratado apenas com cetirizina (P = 0,007) – nível de evidência III.

Em 2016, na Polônia, Jerzynska e cols.⁹ realizaram ensaio clínico randomizado com 50 pacientes. O estudo avaliou a efetividade da imunoterapia sublingual associada à suplementação de vitamina D para a rinite alérgica em crianças. O desfecho primário de análise foi o controle dos sintomas de rinite alérgica e asma brônquica e os pacientes fizeram uso de imunoterapia sublingual associada à vitamina D, ou apenas imunoterapia sublingual, por cinco meses. Os autores relataram maior efetividade da terapia combinada com suplementação de vitamina D, que reduziu mais satisfatoriamente a sintomatologia alérgica nasal (P = 0,014) e a manifestação de sintomas de asma brônquica (P = 0,001), bem como os sintomas combinados (P = 0,001) – nível de evidência III.

Em outro ensaio clínico randomizado, Jerzynska e cols.,¹⁰ na Polônia, em 2014, avaliaram 38 pacientes. O objetivo foi comparar os efeitos clínicos e imunológicos da exposição ao pólen em crianças com rinite alérgica expostas à suplementação de vitamina D, ou placebo. As manifestações clínicas alérgicas foram menores no grupo tratado com vitamina D (P = 0,0371) e houve aumento maior de citocinas imunomoduladoras (CD4+CD25+Foxp3+) no grupo tratado com vitamina D.

Maslova e cols.¹¹ realizaram estudo coorte na Dinamarca com 44.825 participantes. O objetivo foi avaliar a relação entre a vitamina D, obtida da dieta e a suplementação na gestação, e a manifestação de sintomas de asma e rinite alérgica nos filhos dessas mães, dos 18 meses aos 7 anos de vida. Os

autores não encontraram relação entre os níveis de vitamina D e a manifestação de rinite alérgica – nível de evidência V.

O estudo de Hennessy e cols.¹² foi uma coorte realizada na Irlanda e envolveu 2.587 participantes. Os autores objetivaram avaliar as associações entre a exposição intrauterina à vitamina D e as manifestações atópicas na infância. Entretanto, essa relação não pôde ser comprovada nesse estudo (odds ratio, OR = 1,00; intervalo de confiança, IC (95%) 0,91-1,09); (P = 0,991) – nível de evidência V.

A prevalência da rinite alérgica adquire atualmente proporções gigantescas na população, sendo a inovação em novas tecnologias e tratamentos uma necessidade da sociedade. Nessa linha, a vitamina D adquiriu nos últimos anos papel de destaque no tratamento e prevenção de doenças, sendo lícito impor a necessidade de estudos para avaliar seu real papel para a rinite alérgica, visto haver evidências de sua ação molecular imunomoduladora. Todavia, considerando a evidência clínica, há carência de estudos e informações de boa qualidade que permitam conclusão definitiva acerca de eventual relação estabelecida entre a vitamina D e a rinite alérgica.

CONCLUSÕES

Há poucos estudos clínicos na literatura no que tange à suplementação de vitamina D para tratamento e prevenção de rinite alérgica. Não há evidência atualmente que suporte a efetividade da suplementação de vitamina D para rinite alérgica. Embora haja alguns ensaios clínicos randomizados, trata-se de estudos heterogêneos e de baixa amostragem, sendo que, diante da evidência bastante limitada, sugere-se a realização de novos estudos primários de qualidade metodológica e padronizados quanto à descrição dos resultados para maior robustez na busca de melhor evidência.

REFERÊNCIAS

1. Venter C, Agostoni C, Arshad SH, et al. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(8):889-912. PMID: 32524677; <https://doi.org/10.1111/pai.13303>.
2. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(5):357-61. PMID: 25295802; <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3794>.
3. Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):269-278.e1. PMID: 28552588; <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.039>.
4. Kulda V. Metabolizmus vitaminu D [Vitamin D metabolism]. *Vnitr Lek.* 2012;58(5):400-4. PMID: 22716179.
5. Azrielant S, Shoenfeld Y. Vitamin D and the Immune System. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(8):510-11. PMID: 28825771.
6. Jiao X, Wang L, Wei Z, et al. Vitamin D deficiency during pregnancy affects the function of Th1/Th2 cells and methylation of IFN- γ gene in offspring rats. *Immunol Lett.* 2019;212:98-105. PMID: 31260744; <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.06.012>.
7. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0* [Internet]. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acessado em 2022 (13 mar).
8. Bakshae M, Sharifian M, Esmatinia F, Rasoulia B, Mohebbi. Therapeutic effect of vitamin D Supplementation on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(10):2797-801. PMID: 31332549; <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05546-x>.
9. Jerzynska J, Stelmach W, Rychlik B, et al. The clinical of vitamin D supplementation combined with grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(2):105-14. PMID: 26932169; <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3921>.
10. Jerzyńska J, Stelmach W, et al. Clinical and immunological effects of vitamin D supplementation during the pollen season in children with allergic rhinitis. *Arch Med Sci.* 2018;14(1):122-31. PMID: 29379542; <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.61978>.
11. Meslova E, Hansen S, Jensen CB, et al. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease – a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:199. PMID: 24176134; <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-199>.
12. Hennessy Á, Hourihane JO, Malvisi L, et al. Antenatal vitamin D exposure and childhood eczema, food allergy, asthma and allergic rhinitis at 2 and 5 years of age in the atopic disease-specific Cork BASELINE Birth Cohort Study. *Allergy.* 2018;73(11):2182-91. PMID: 30085352; <https://doi.org/10.1111/all.13590>.