



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

CLAUDIO LUIZ CASTRO GOMES DE AMORIM

**VITAMINA D E SUA ASSOCIAÇÃO COM NÍVEIS DE  
EOSINÓFILOS E IgE EM CRIANÇAS ASMÁTICAS**

---

Londrina  
2020

CLAUDIO LUIZ CASTRO GOMES DE AMORIM

**VITAMINA D E SUA ASSOCIAÇÃO COM NÍVEIS DE  
EOSINÓFILOS E IgE EM CRIANÇAS ASMÁTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina para o exame de defesa do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Oliveira Pitta

Londrina  
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

AM524 Amorim, Claudio Luiz Castro Gomes.  
Vitamina D e sua associação com níveis de eosinófilos e IgE em crianças asmáticas / Claudio Luiz Castro Gomes Amorim. - Londrina, 2020.  
55 f.

Orientador: Fábio de Oliveira Pitta.  
Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2020.  
Inclui bibliografia.

1. Vitamina D - Tese. 2. Asma - Tese. 3. Eosinófilos - Tese. 4. Criança - Tese.  
I. Pitta, Fábio de Oliveira. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

CLAUDIO LUIZ CASTRO GOMES DE AMORIM

**VITAMINA D E SUA ASSOCIAÇÃO COM NÍVEIS DE EOSINÓFILOS E  
IgE EM CRIANÇAS ASMÁTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Estadual de Londrina, para o exame de defesa do título de Mestre.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Oliveira Pitta  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Profa. Dra. Lidia Alice Gomes Monteiro Marin  
Torres  
Universidade de São Paulo – USP  
campus de Ribeirão Preto

---

Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Profa. Dra. Karina Couto Furlanetto  
Universidade Norte do Paraná – UNOPAR

---

Prof. Dr. Carlos Augusto Marçal Camilo  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 06 de fevereiro de 2020.

*“Não há nada que seja maior evidência de insanidade do que fazer a mesma coisa dia após dia e esperar resultados diferentes”*

*Albert Einstein*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por muito acreditar que nada acontece sem a Sua permissão e que Ele nos colocou no exato lugar onde devemos estar, afinal, tudo isso não é “para quê”, mas sim “para quem”.

Agradeço à minha família por tudo que sou e por ter me dado bases para encarar desafios e novas etapas. Hoje vejo como os meus pais, Helena e Claudio Manoel (*in memoriam*), foram vitoriosos ao dar a mim e minha irmã a educação que temos e por ter nos criado condições de sermos quem hoje somos! Onde estiverem, o alfaiate e a dona de casa, estão orgulhosos por terem contribuído enormemente nesta missão! E, lá de longe, invisíveis aos meus olhos, mas eternamente dentro do meu coração, eles sorriem felizes e com os olhos embargados de felicidade e saudade. Agradeço muito à minha irmã, Anna Hermínia, minha grande companheira e amiga, pelo carinho e presença na minha vida, por ser hoje a imagem carinhosa aonde vejo conjuntamente, todos os dias, a imagem e herança dos meus pais, o que faz dela uma mulher grandiosa e de caráter ímpar! Não posso deixar de falar da minha noiva, minha mulher, Thayse, como membro da minha família! Minha companheira que nunca hesitou em me amparar nas diversas etapas desta e de outras realizações, especialmente por me inspirar com sua garra e determinação, com seu zelo e apreço! A todos da minha família, o meu amoroso muito obrigado!

Agradeço ao professor Fábio Pitta por ter me aceito como orientando e por me ensinar com suas atitudes humildes, talvez imperceptíveis a ele, que para ser grande não são necessários superpoderes, mas muito empenho e dedicação! Agradeço, por toda generosidade, empatia e carinho, através de suas palavras e atos, especialmente em um dos momentos mais difíceis da minha vida: o falecimento do meu pai. Que Deus te ilumine e te conserve essa pessoa admirável que é!

À Dra. Lídia Torres, minha eterna chefe, por muito que me ensinou sobre a pneumologia pediátrica e sobre a literatura médica, além de todo o carinho que teve ao

cuidar de nós, não apenas como seus residentes, mas como seus filhos. Tê-la como parte deste trabalho é para mim um grande orgulho!

Ao professor Marco Aurélio, com uma formação médica indescritível, pelo aceite em participar da avaliação deste trabalho e que muito contribuirá com todo seu conhecimento científico.

À professora Karina, pela disponibilidade em analisar, ceder seu valioso tempo e ajudar neste projeto.

Aos professores Décio e Carlos Augusto, pelo pronto aceite em contribuir com este trabalho.

À Joice e ao Antenor, pela paciência e dedicação a este trabalho, por gentilmente pararem os seus projetos para poderem ajudar-me com minhas dúvidas e dificuldades.

Aos meus amigos da UEL, por apoiarem este trabalho e serem a família não sanguínea que Deus me deu.

Por último, mas não menos importante, aos pacientes, pais e cuidadores, que tornaram possível a realização deste trabalho, que visa contribuir com muitas outras crianças asmáticas!

AMORIM, Claudio L. C. G. **Vitamina D e sua associação com níveis de eosinófilos e IgE em crianças asmáticas.** 54 f. Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2020.

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a associação entre a vitamina D e níveis de imunoglobulina E (IgE) e eosinofilia em uma amostra de crianças asmáticas, escolares, da cidade de Londrina/PR, Brasil. **Métodos:** Estudo transversal com vinte e seis pacientes asmáticos entre 6 e 12 anos. Foi realizada avaliação clínico-laboratorial, dosagem de vitamina D, eosinófilos séricos e de IgE. **Resultados:** A amostra apresentou idade mediana de 9,5 anos, IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> e vitamina D de 24 ng/ml, e foi dividida em indivíduos com valores acima ou abaixo da mediana de vitamina D. Foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à idade, eosinofilia absoluta e IgE. Foram também observadas correlações moderadas e estatisticamente significantes ( $P < 0,05$ ) entre a vitamina D e a idade ( $r = -0,51$ ) e eosinofilia absoluta ( $r = -0,49$ ), mas não com a IgE ( $r = -0,12$ ;  $P = 0,66$ ). **Conclusão:** Este é o primeiro estudo a mostrar que os níveis de vitamina D associam-se à eosinofilia em um grupo de asmáticos brasileiros. Valores de referência para vitamina D utilizados internacionalmente podem não ser aplicáveis à população brasileira de crianças asmáticas.

**Palavras-chave:** Vitamina D; Asma; Eosinófilos; Criança.

AMORIM, Claudio L. C. G. **Vitamin D and its association with eosinophils and IgE in asthmatic children.** 54 p. MSc thesis (Post-Graduation in Health Sciences) – State University of Londrina, Londrina, 2019. MSc thesis (Post-Graduation in Health Sciences) – State University of Londrina, Londrina, 2020.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the association between vitamin D and levels of eosinophils and immunoglobulin E (IgE) in a sample of Brazilian asthmatic schoolchildren, from the city of Londrina / PR, Brazil. **Methods:** Cross-sectional study with twenty-six asthmatic patients aged 6 to 12 years old. They were evaluated by clinical and laboratory assessments and vitamin D dosage, as well as serum eosinophils and IgE dosage. **Results:** The sample had a median age of 9.5 years, BMI of 20 kg / m<sup>2</sup> and vitamin D of 24 ng/ml, and was separated into individuals with vitamin D above or below the median. There were significant differences ( $P < 0,05$ ) between the groups regarding age, absolute eosinophilia and IgE. Moderate and statistically significant ( $P < 0.05$ ) correlations were observed between vitamin D and age ( $r = -0,51$ ) and absolute eosinophilia ( $r = -0,49$ ), but not with IgE ( $r = -0.12$ ;  $P = 0,66$ ). **Conclusion:** This is the first study to show that vitamin D is associated with eosinophilia in Brazilian asthmatic children. Reference values of vitamin D used internationally may not be applicable to the Brazilian population of asthmatic children.

**Keywords:** Vitamin D; Asthma; Eosinophils; Child.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 – Inflamação na asma .....</b>	<b>14</b>
--	-----------

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 (Artigo)** – Caraterísticas dos pacientes incluídos no estudo (n=26) .....35
- Tabela 2 (Artigo)** – Comparação entre os grupos classificados com valores acima ou abaixo da mediana de vitamina D (24 ng/mL).....37
- Tabela 3 (Artigo)** – Correlações entre o nível de vitamina D e variáveis que apresentaram diferença significativa entre indivíduos com vitamina D acima ou abaixo da mediana (24 ng/mL).....38

## ABREVIATURAS E SIGLAS

AEHU -	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina
BD -	Broncodilatador
CVF -	Capacidade vital forçada
dL -	Decilitro
FEF <sub>25-75</sub> -	Fluxo expiratório forçado entre 25-75%
g -	Gramma
GINA -	Global Initiative for Asthma
IgE -	Imunoglobulina E
IL -	Interleucina
IU -	Unidade internacional
L -	Litro
mL -	Mililitro
TCLE -	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th	Linfócito T- <i>helper</i>
UEL -	Universidade Estadual de Londrina
μL -	Microlitro
VEF1 -	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
25-OH-VD-	25-hidroxivitamina D

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
3.1	LOCAL DE ESTUDO .....	18
3.2	DELINEAMENTO .....	18
3.3	AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	18
3.4	ASPECTOS ÉTICOS .....	19
<b>4</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>39</b>
5.1	CONCLUSÕES .....	39
5.2	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	40
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>41</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>44</b>
	Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	45
	Anexo 2 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e pesquisa .....	49

## 1. INTRODUÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas (1). É a doença crônica mais comum da infância (2-4) e apresenta aumento na sua prevalência nos últimos anos, especialmente entre os jovens, com geração de custos elevados à assistência de saúde (3, 5) em todos os grupos etários (1). Embora alguns países tenham visto um declínio em hospitalizações e mortes por asma, a doença ainda contribui grandemente na sobrecarga do sistema de saúde pública (1). Apesar de muitos esforços e da avaliação das medidas terapêuticas vigentes, pesquisas internacionais mostram que ainda há um controle subótimo da asma (1). Na infância, a inflamação gerada via linfócitos T-*helper* (Th) 2 é o perfil mais comum e caracteriza-se pela presença de interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13 produzidas pelo sistema imune adaptativo em reconhecimento a alérgenos (1). É frequentemente caracterizada pela presença de eosinófilos e aumento nos níveis de imunoglobulina E (IgE) (5) que se relaciona à rápida melhora ao tratamento com corticosteroides inalatórios, sendo esta a classe medicamentosa de escolha para o tratamento da asma (1, 6).

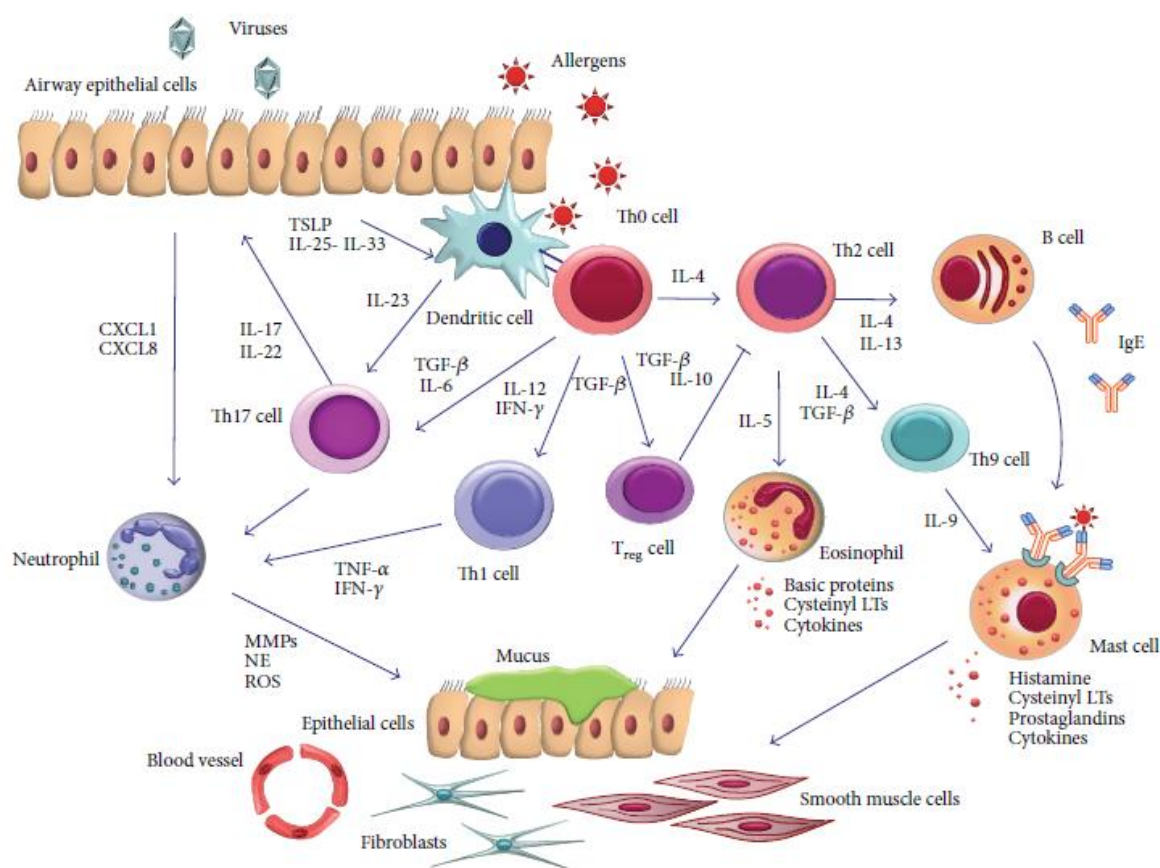
Os corticosteroides são drogas anti-inflamatórias potentes e o seu mecanismo de ação mais efetivo é a indução de apoptose eosinofílica por meio da supressão de citocinas, em especial, a interleucina (IL)-5 (7). Atualmente, os maiores avanços na terapêutica da asma ocorrem com medicações imunobiológicas desenvolvidas baseando-se nas citocinas ligadas à resposta Th2, como a IL-4, IL-5 e IL-13, responsáveis pela eosinofilia, hipersecreção e hiper-reatividade brônquica (8). Apesar destes avanços terapêuticos, muitos pacientes asmáticos não têm se beneficiado deles, pois grande parte vive em áreas com assistência médica inadequada, recursos financeiros escassos e, algumas vezes, até mesmo difícil acesso ao corticosteroide inalatório (1). Neste contexto, a busca por medicações coadjuvantes, seguras e acessíveis, ganham espaço como tratamento coadjuvante aos corticosteroides inalatórios como, por exemplo, o uso de vitamina D.

A vitamina D é um micronutriente lipossolúvel e que apresenta-se sob duas formas diferentes no organismo: colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>, que pode ser também obtido de fontes

animais, como peixes) e o ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>, também proveniente de plantas e fungos) (9, 10). O colecalciferol é principalmente sintetizado na pele humana após exposição aos raios ultravioletas B pela isomerização do 7-dihidrocolesterol (3). Após a síntese cutânea, o colecalciferol e o ergocalciferol são metabolizados nos rins e fígado e formam a 25-hidroxivitamina D (25-OH-VD), o maior metabólito circulante, cujas concentrações representam os níveis séricos de vitamina D (3, 9). A vitamina D age por meio do receptor de vitamina D (VDR) (11). A expressão do VDR é induzida durante quadros de infecção e inflamação, fazendo com que o metabólito ativo da vitamina D seja produzido diretamente nos pulmões durante estas situações (5, 9). Assim, percebe-se que a vitamina D possui funções que vão além da clássica e conhecida homeostase do cálcio e da formação e reabsorção óssea (12, 13).

Usualmente a vitamina D não está presente na alimentação da maioria das pessoas (5, 12), inclusive dentre os brasileiros (14, 15), que somada ao hábito insuficiente de exposição solar, gera algum grau de deficiência da vitamina D (3, 5, 9, 16). Paradoxalmente, a deficiência de vitamina D tem sido documentada mesmo em populações de regiões do mundo onde há presença abundante de luz solar (3, 17, 18). Salienta-se que a obesidade e o tabagismo também se associam com a deficiência de vitamina D (2, 10, 11). A vitamina D, através de seu metabólito ativo, atua nas células através dos VDR (18-21). Alguns polimorfismos da VDR associam-se com riscos maiores de desenvolvimento de asma e em estudo brasileiro sobre este ponto, pôde-se identificar um novo polimorfismo (19). Os VDR aparecem em quase todas as células, como rins, macrófagos, monócitos, células dendríticas, células *natural killer*, linfócitos T e B, eosinófilos e epitélio pulmonar (18, 20-22). Assim, a vitamina D pode influenciar a cascata imunológica da asma em basicamente dois pontos: nos efeitos das células T-reguladoras e linfócitos Th1 e Th2, reconhecidamente relevantes na asma (6, 18, 21), e na expressão gênica nas células musculares lisas (18, 21). No primeiro ponto, a vitamina D pode suprimir a resposta Th2 e reduzir a produção de IL-5, com diminuição da eosinofilia e níveis de IgE (8), estimular a produção de células T-reguladoras, aumentar os níveis de IL-10 (que é uma citocina que aumenta os efeitos anti-

inflamatórios dos corticosteroides) (6, 18), inibir a produção de IL-6 e fator de necrose tumoral alfa, causando um equilíbrio entre resposta humoral (Th2) e resposta celular (Th1), o chamado efeito imunomodulador (11, 20, 23). No segundo ponto, a vitamina D, além de aumentar a biodisponibilidade dos corticosteroides nas células musculares lisas brônquicas, pode também inibir a hipertrofia destas células, a hiperplasia de células caliciformes, a deposição subepitelial de colágeno e a atividade de fibroblastos, características tardias presentes no processo de remodelamento das vias aéreas (21, 23, 24).



**Figura 1:** Inflamação na asma (7)

A deficiência de vitamina D é um dos distúrbios nutricionais mais frequentes em todo o mundo, estimando-se que 1 bilhão de pessoas sofram de insuficiência ou deficiência dessa vitamina (15). No Brasil, embora a maioria da população resida em regiões de adequada exposição solar, a hipovitaminose D é um problema comum e que também acomete crianças (14, 15). De forma crescente, estudos na literatura sugerem a existência

de uma relação entre as concentrações séricas baixas de vitamina D e doenças respiratórias (20), inclusive a asma, com resultados de alguns estudos epidemiológicos sugerindo um aumento da deficiência de vitamina D paralelo ao aumento da incidência de sintomas de asma e ao seu mau controle (3, 9, 18, 25). Neste contexto de modernização e ocidentalização, com maior permanência em lugares fechados, pouca exposição solar e vida sedentária, a epidemiologia da deficiência de vitamina D parece refletir bem os padrões observados na epidemia da asma (3, 4, 20, 26).

Na asma, o papel da vitamina D não está claro (5), mas sabe-se que asmáticos com deficiência desta vitamina cursam com maior frequência de exacerbações, exacerbações mais graves (8), idas aos pronto-atendimentos, hospitalizações, doses crescentes de corticosteroides inalatórios e piora da função pulmonar (3-5, 11, 17, 23, 26-29). Em crianças com asma e insuficiência de vitamina D, a suplementação de vitamina D melhorou o controle da asma e diminuiu o risco de exacerbações (9). Em adultos asmáticos, a suplementação de vitamina D contribuiu também para a diminuição no uso de corticosteroides sistêmicos, redução de atendimentos hospitalares e internações por exacerbações asmáticas graves (9). Inicialmente os estudos da vitamina D em asma envolveram adultos e seus resultados incentivaram pesquisas em crianças (9), mas ainda faltam estudos para que se obtenha conclusões cientificamente mais sólidas na faixa etária pediátrica. Achados de estudos sugerem ainda que a vitamina D pode reverter a resistência aos corticosteroides em indivíduos com asma, indicando que ela pode desenvolver um papel no controle da doença (6, 18). Embora a função da vitamina D na patogênese da asma não esteja bem estabelecida, há estudos que mostraram maiores níveis de eosinófilos, IgE, IL-5 e IL-13 em pacientes com níveis insuficientes de vitamina D, diferentemente de pacientes asmáticos com níveis suficientes de vitamina D (8, 18). No entanto, em uma revisão sistemática da literatura sobre este assunto (9), apontou-se a pouca presença de indivíduos com baixos níveis de vitamina D participantes dos estudos, o que gera a dúvida se a suplementação de vitamina D teria os mesmos efeitos terapêuticos sobre o risco de exacerbação, níveis de eosinofilia e IgE, por exemplo, comparados aos indivíduos com

maiores níveis de vitamina D, uma vez que estes subgrupos podem apresentar-se com desfechos diferentes (9). Além disto, os estudos não fornecem evidências a respeito de níveis adequados de vitamina D circulantes para melhor controle do asmático e nem doses que devem ser administradas para que este controle seja atingido, não se sabendo ao certo os níveis considerados protetores contra desfechos desfavoráveis nos subgrupos dos asmáticos (9). A literatura prévia sugeriu a padronização de duas formas de carência de vitamina D: deficiência (quando os níveis de 25-OH-VDsão menores que 20 ng/dL) e insuficiência (quando os valores estão entre 20 e 30 ng/dL) (18). Porém, à luz dos novos conhecimentos do metabolismo da vitamina D, questiona-se estes valores como fidedignos para serem adotados como referência para todos os indivíduos, pois não consideram suas condições clínicas, local de habitação e hábitos de vida; cogita-se, portanto, valores diferenciados conforme os subgrupos estudados, dentre eles as crianças asmáticas (10, 14, 18, 19, 24, 30, 31).

Como se percebe, há uma relativa escassez na literatura científica prévia sobre os níveis de vitamina D e a sua associação com eosinofilia e IgE em crianças asmáticas. Em especial, essa associação ainda não foi investigada em profundidade em uma população de crianças asmáticas brasileiras, que como qualquer subpopulação, apresenta especificidades clínicas e nível de exposição solar próprios, justificando a presente investigação.

## **2. OBJETIVOS**

Analisar os níveis de vitamina D e a associação entre a vitamina D e níveis de eosinofilia e IgE em uma amostra de crianças asmáticas, escolares, da cidade de Londrina/PR, Brasil.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Local do estudo**

O estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL), localizado no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da UEL (AEHU-UEL).

#### **3.2 Delineamento**

Trata-se de um estudo primário com delineamento analítico transversal.

#### **3.3 Amostra, critérios de inclusão e exclusão**

A amostra foi de conveniência, com a inclusão de pacientes consecutivos consultados no AEHU-UEL entre maio e agosto de 2019 (meses de outono e inverno), provenientes de Londrina/PR e região, que aceitaram participar do estudo e foram avaliados em momento único por meio de avaliação clínica e laboratorial. Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, conforme identificados pela avaliação clínica, foram submetidos às dosagens laboratoriais séricas de vitamina D, eosinofilia e IgE total. Na avaliação clínica também foi verificado o nível de controle da asma e aplicado um questionário objetivo aos pais ou cuidadores solicitando informações sobre contato da criança com tabagismo, exposição solar diária e uso de protetor solar.

Os critérios de inclusão foram: pacientes entre 6 e 12 anos de idade acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do AEHU-UEL com diagnóstico clínico de asma, estabelecido conforme os critérios internacionais do *Global Initiative for Asthma* (GINA) (1); uso corrente de corticosteroide inalatório (beclometasona, budesonida ou fluticasona) sem restrições quanto ao tempo prévio de uso; estabilidade clínica sem necessidade de uso de corticosteroide oral no último mês por crise asmática; ausência de outras pneumopatias ou de sinais e sintomas de outras doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar crônica da prematuridade, bronquiolite obliterante, bronquiectasia e fibrose cística); ausência de

sinais e sintomas de doença do refluxo gastroesofágico e disfagia; pacientes com paralisia cerebral; e uso de antiparasitário nos últimos 12 meses.

Os critérios de exclusão foram: paciente em uso de suplementação de vitamina D; ocorrência de quadro de exacerbação asmática que requeira período de hospitalização maior do que um dia e/ou uso de corticosteroide oral; ocorrência de comorbidades associadas (dermatite atópica exacerbada, hepatopatias, doenças inflamatórias sistêmicas e intestinais, hipoparatiroidismo e fraturas ósseas) e medicações (anticonvulsivantes e/ou antifúngicos sistêmicos) que poderiam interferir na metabolização da vitamina D.

### **3.4 Aspectos éticos**

Um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), informando os aspectos éticos e legais da pesquisa, foi assinado pelos responsáveis por todos os participantes (Anexo 1). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UEL sob o número 3.093.047/2018 (Anexo 2).

#### 4 ARTIGO CIENTÍFICO

Título: Vitamina D e sua associação com níveis de eosinófilos e IgE em crianças asmáticas

***Title: Vitamin D and its association with eosinophils and IgE in asthmatic children***

(conforme as normas de publicação do Jornal Brasileiro de Pneumologia)

##### **Autores:**

Claudio Luiz Castro Gomes de Amorim<sup>1</sup>; Joice Mara de Oliveira<sup>2</sup>; Antenor Rodrigues<sup>2</sup>; Karina Couto Furlanetto<sup>2</sup>; Fábio Pitta<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

##### **Titulações:**

Claudio Luiz Castro Gomes de Amorim – Médico, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina, Brasil

Joice Mara de Oliveira – Fisioterapeuta, Mestre em Ciências da Reabilitação pelo programa de pós-graduação associado Universidade Estadual de Londrina - Universidade Norte do Paraná (UEL/UNOPAR), Brasil.

Antenor Rodrigues – Fisioterapeuta, Doutor em Ciências da Reabilitação pelo programa de pós-graduação associado UEL/UNOPAR, Brasil.

Karina Couto Furlanetto – Fisioterapeuta, Doutora em Ciências da Reabilitação pelo programa de pós-graduação associado UEL/UNOPAR, Brasil.

Fabio Pitta – Fisioterapeuta, Doutor em Rehabilitation Sciences pela Katholieke Universiteit Leuven, Bélgica.

**Endereço para correspondência:**

Prof. Fabio Pitta - Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia, Avenida Robert Koch, 60 – Vila Operária, 86038-350, Londrina – Paraná, Brasil. Telefone: (43) 3371-2477; E-mail: [fabiopitta@uol.com.br](mailto:fabiopitta@uol.com.br)

Órgão financiador: -

Contagem de palavras:

2460 palavras no manuscrito

182 palavras no resumo; 184 palavras no abstract.

**Resumo:**

**Objetivo:** Analisar a associação entre a vitamina D e níveis de imunoglobulina E (IgE) e eosinofilia em uma amostra de crianças asmáticas, escolares, da cidade de Londrina/PR, Brasil. **Métodos:** Estudo transversal com vinte e seis pacientes asmáticos entre 6 e 12 anos. Foi realizada avaliação clínico-laboratorial, dosagem de vitamina D, eosinófilos séricos e de IgE. **Resultados:** A amostra apresentou idade mediana de 9,5 anos, IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> e vitamina D de 24 ng/ml, e foi dividida em indivíduos com valores acima ou abaixo da mediana de vitamina D. Foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à idade, eosinofilia absoluta e IgE. Foram também observadas correlações moderadas e estatisticamente significantes ( $P < 0,05$ ) entre a vitamina D e a idade ( $r = -0,51$ ) e eosinofilia absoluta ( $r = -0,49$ ), mas não com a IgE ( $r = -0,12$ ;  $P = 0,66$ ). **Conclusão:** Este é o primeiro estudo a mostrar que os níveis de vitamina D associam-se à eosinofilia em um grupo de asmáticos brasileiros. Valores de referência para vitamina D utilizados internacionalmente podem não ser aplicáveis à população brasileira de crianças asmáticas.

**Descritores:** Vitamina D; Asma; Eosinófilos; Criança.

**Abstract:**

**Objective:** To analyze the association between vitamin D and levels of eosinophils and immunoglobulin E (IgE) in a sample of Brazilian asthmatic schoolchildren, from the city of Londrina / PR, Brazil. **Methods:** Cross-sectional study with twenty-six asthmatic patients aged 6 to 12 years old. They were evaluated by clinical and laboratory assessments and vitamin D dosage, as well as serum eosinophils and IgE dosage. **Results:** The sample had a median age of 9.5 years, BMI of 20 kg / m<sup>2</sup> and vitamin D of 24 ng/ml, and was separated into individuals with vitamin D above or below the median. There were significant differences ( $P < 0,05$ ) between the groups regarding age, absolute eosinophilia and IgE. Moderate and statistically significant ( $P < 0,05$ ) correlations were observed between vitamin D and age ( $r = -0,51$ ) and absolute eosinophilia ( $r = -0,49$ ), but not with IgE ( $r = -0,12$ ;  $P = 0,66$ ). **Conclusion:** This is the first study to show that vitamin D is associated with eosinophilia in Brazilian asthmatic children. Reference values of vitamin D used internationally may not be applicable to the Brazilian population of asthmatic children.

**Keywords:** Vitamin D; Asthma; Eosinophils; Child.

## INTRODUÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas (1). Embora tenha ocorrido um declínio recente em hospitalizações e mortes por asma, ainda há um controle subótimo da doença (1). Na infância, a inflamação via linfócitos T-*helper* (Th) 2 é o perfil mais comum e caracteriza-se pela presença de eosinófilos e aumento nos níveis de imunoglobulina E (IgE) (2), que se relaciona à melhora com corticosteroides (1, 3). Os corticosteroides são drogas anti-inflamatórias potentes e o seu mecanismo de ação mais efetivo é a indução de apoptose eosinofílica (4). Atualmente, os maiores avanços na terapêutica da asma ocorrem com o uso de medicações imunobiológicas com intuito de controle da eosinofilia, hipersecreção e hiper-reatividade brônquica (5). Apesar dos reconhecidos avanços, por diferentes motivos muitos pacientes não têm se beneficiado deles (1); e neste contexto, medicações coadjuvantes ganham espaço, como a vitamina D.

A vitamina D é um micronutriente lipossolúvel (6, 7) que age por meio do receptor de vitamina D (VDR) (8), com sua expressão induzida durante quadros de infecção e inflamação (2, 6). A vitamina D pode influenciar a cascata imunológica da asma suprimindo a resposta Th2 e reduzindo a produção de IL-5, com diminuição da eosinofilia e níveis de IgE (5). Usualmente a vitamina D não está presente na alimentação da maioria das pessoas, inclusive dentre os brasileiros (2, 9-11). Somado ao hábito insuficiente de exposição solar, isso pode gerar um quadro de deficiência desta vitamina (2, 6, 12, 13).

A deficiência de vitamina D é um dos distúrbios nutricionais mais frequentes em todo o mundo (10). No Brasil, embora a maioria da população resida em regiões de adequada exposição solar, a hipovitaminose D é um problema comum que acomete crianças e relaciona-se com o aumento da incidência de sintomas de asma e ao seu mau controle (10, 11). Em crianças com asma e insuficiência de vitamina D, sua suplementação melhorou o controle da asma e diminuiu o risco de exacerbações (6). Estudos sugerem que a vitamina D pode reverter a resistência aos corticosteroides em indivíduos com asma, sugerindo seu papel no controle da doença (3, 14); além disso, níveis mais altos de eosinófilos e IgE

podem ser encontrados em pacientes com níveis insuficientes de vitamina D, diferentemente de pacientes asmáticos com níveis suficientes (5, 14). No entanto, os estudos não fornecem evidências cientificamente sólidas sobre níveis adequados de vitamina D para melhor controle do asmático e nem doses para que este controle seja atingido (6). Adicionalmente, com relação aos valores sugeridos internacionalmente para padronização (i.e., valor < 20 ng/dL como deficiência, e entre 20 e 30 ng/dL como insuficiência) é questionável se são aplicáveis como referência para todos os indivíduos, pois não consideram suas condições clínicas, local de habitação e hábitos de vida; portanto, podem ser necessários valores diferenciados conforme os subgrupos de interesse, dentre eles as crianças asmáticas (7, 11, 14--18). Como qualquer subpopulação, as crianças asmáticas brasileiras apresentam especificidades clínicas e nível de exposição solar próprios. Adicionalmente, a associação dos níveis de vitamina D com eosinofilia e IgE não foi explorada em profundidade em crianças asmáticas brasileiras; hipotetizamos que os efeitos antiinflamatórios da vitamina D possa inibir a ação eosinofílica e da IgE.. Assim, o objetivo deste estudo exploratório foi analisar os níveis de vitamina D e a sua associação com níveis de eosinofilia e IgE em uma amostra de crianças asmáticas, escolares, brasileiras da cidade de Londrina/PR.

## **METODOLOGIA**

### **Local do estudo, delineamento, critérios de inclusão e exclusão, tamanho amostral, aspectos éticos**

O estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL), localizado no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da UEL (AEHU-UEL). Trata-se de um estudo primário e exploratório com delineamento analítico transversal. Os critérios de inclusão foram: pacientes entre 6 e 12 anos de idade acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do AEHU-UEL com diagnóstico clínico de asma, estabelecido conforme os critérios internacionais do *Global Initiative for Asthma* (GINA) (1); uso corrente de corticoesteróide inalatório (beclometasona,

budesonida ou fluticasona) sem restrições quanto ao tempo prévio de uso; estabilidade clínica sem necessidade de uso de corticosteroide oral no último mês devido à crise asmática; ausência de outras pneumopatias ou de sinais e sintomas de outras doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar crônica da prematuridade, bronquiolite obliterante, bronquiectasia e fibrose cística); ausência de sinais e sintomas de doença do refluxo gastroesofágico e disfagia; pacientes com paralisia cerebral; e uso de antiparasitário nos últimos 12 meses. A amostra foi de conveniência, com a inclusão de pacientes consecutivos consultados no AEHU-UJEL entre maio e agosto de 2019 (meses de outono e inverno), provenientes de Londrina/PR e região, que aceitaram participar do estudo e foram avaliados em momento único por meio de avaliação clínica e laboratorial. Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, conforme identificados pela avaliação clínica, foram submetidos às dosagens laboratoriais séricas de vitamina D, eosinofilia e IgE total, além da realização de espirometria. Na avaliação clínica também foi verificado o nível de controle da asma e aplicado um questionário objetivo aos pais ou cuidadores solicitando informações sobre contato da criança com tabagismo, exposição solar diária e uso de protetor solar.

Os critérios de exclusão foram: paciente em uso de suplementação de vitamina D; ocorrência de quadro de exacerbação asmática que requeira período de hospitalização maior do que um dia e/ou uso de corticosteroide oral; ocorrência de comorbidades associadas (dermatite atópica exacerbada, hepatopatias, doenças inflamatórias sistêmicas e intestinais, hiperparatireoidismo e fraturas ósseas) e medicações (anticonvulsivantes e/ou antifúngicos sistêmicos) que poderiam interferir na metabolização da vitamina D.

Um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), informando os aspectos éticos e legais da pesquisa, foi assinado pelos responsáveis por todos os participantes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UJEL sob o número 3.093.047/2018.

## **Avaliações**

### *Nível sérico de vitamina D*

Foi empregado o método de quimioluminescência para análise e quantificação do nível sérico de vitamina D (19, 20). Os níveis séricos de 25-OH-vitamina D3 (anteriormente referido como vitamina D) são considerados o melhor biomarcador circulante do estado metabólico da vitamina D, e refletem contribuições de todas as fontes dessa vitamina (isto é, alimentar e exposição ao sol) (21, 22). Para fins de análise no presente estudo, o nível de vitamina D foi classificado arbitrariamente de acordo com valores acima ou abaixo da mediana da amostra (24 ng/mL).

### *Outros exames laboratoriais*

Foi empregado o método de imunoturbidimetria (Architect C800-Abbott) para IgE (23) e método automatizado para eosinófilos séricos (3, 20). Foram considerados como valores de referência aqueles preconizados pelo método laboratorial empregado na instituição; assim, para a IgE, considerou-se normal o valor menor que 90 IU/mL para crianças de 6 a 9 anos e menor que 200 UI/mL para crianças de 10 a 12 anos, enquanto que foram considerados normais de 1 a 7% para eosinofilia relativa e maior ou igual a 150 células/ $\mu$ L (1).

### *Nível de controle da asma*

Foi avaliado pelo nível clínico de controle conforme preconizado pelo GINA (1).

### *Dose diária de corticosteroide inalado*

A dose diária de corticosteroide inalado (em mcg/dia) foi graduada conforme o fármaco utilizado (dipropionato de beclometasona, budesonida ou propionato de fluticasona), levando-se em consideração a idade do paciente e o tipo de dispositivo inalado.

Quanto aos dispositivos inalados, eram *sprays* (apresenta propelente de hidrofluoralcano [HFA], que também pode ser chamado de inalador dosimetrado [MDI]), ou inalador de pó seco (DPI). A graduação da posologia foi feita conforme descrito no GINA (1). A fim de uniformizar a análise da dosagem dos indivíduos, optou-se por padronizar os corticosteroides inalatórios em dosagens equivalentes à budesonida, conforme a GINA (1).

### *Espirometria*

O exame espirométrico foi realizado em todos os indivíduos pelo mesmo examinador (CLCGA) com o aparelho MiniSpir (MIR, Roma, Itália) e software Winspiro PRO 5.9, conforme técnica preconizada pela *American Thoracic Society* (24). Os valores de referência foram aqueles específicos para a população brasileira, preconizados por Pereira et al (25).

### **Análise estatística**

Foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk* para analisar a normalidade na distribuição dos dados. Os dados com distribuição normal foram descritos como média e desvio padrão, e os dados de distribuição não-normal foram descritos como mediana e intervalo interquartil [25-75%]. A comparação entre os grupos com vitamina D abaixo e acima da mediana foi realizada nas variáveis contínuas pelo teste t de Student não-pareado (variáveis paramétricas) ou pelo teste de Mann-Whitney (variáveis não paramétricas) e pelo teste do Qui-quadrado no caso de proporções. As correlações foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman. A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 22 e a significância estatística foi determinada com o valor de  $P < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Vinte e seis pacientes foram incluídos. As características basais da amostra estão descritas na tabela 1. A amostra apresentou idade mediana de 9,5 anos, IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> e vitamina D de 24 ng/ml. A tabela 1 mostra também valores aumentados de IgE e eosinofilia.

A tabela 2 mostra que, ao dividir a amostra em indivíduos com vitamina D acima ou abaixo da mediana (24 ng/ml), foram observadas diferenças entre os grupos quanto à idade, eosinofilia absoluta e IgE. O grupo com vitamina D abaixo da mediana apresentou maior idade, maiores valores de eosinofilia absoluta e IgE. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ou limítrofes em outras variáveis.

A tabela 3 descreve as correlações entre a vitamina D e as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos. Foram observadas correlações moderadas e estatisticamente significantes entre a vitamina D e a idade ( $r = -0,51$ ) e eosinofilia absoluta ( $r = -0,49$ ).

## **DISCUSSÃO**

O presente estudo mostrou que crianças com maior idade, maiores valores de eosinofilia absoluta e IgE apresentam dosagem mais baixa de vitamina D. A análise de correlações confirma que o nível de vitamina D correlacionou-se moderada e negativamente com a idade e a eosinofilia, e no melhor conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo brasileiro a relatar esse achado. Até o momento, os estudos na literatura científica analisando a associação dos níveis de vitamina D com a eosinofilia e a IgE e especificamente em crianças asmáticas brasileiras são escassos. Mundialmente, o papel da vitamina D é assunto de muitas e diversas discussões, com resultados conflitantes entre si. Em um estudo com crianças israelenses asmáticas não-obesas entre 6 e 18 anos (7), outro com crianças italianas asmáticas entre 5 e 15 anos (20) e em crianças turcas asmáticas entre 6 e 17 anos (26), não houve correlação significativa entre níveis de vitamina D, contagem de eosinófilos e IgE; em outro com crianças turcas asmáticas entre 6 e 11 anos (27) não foi observada associação significativa com a IgE. Um estudo com crianças brasileiras asmáticas entre 7 e 14 anos (15) encontrou associação inversa entre níveis de IgE e vitamina D; em outro envolvendo crianças costa riquesas asmáticas entre 6 e 14 anos de idade (14) houve associação estatisticamente significativa para a IgE, mas

não para a contagem de eosinófilos; por fim, um estudo com crianças tailandesas asmáticas entre 6 e 18 anos não encontrou associação significativa com eosinófilos (28). Destes, houve associação significativa da vitamina D com a idade apenas em três publicações que estudaram crianças e adolescentes (14, 26, 28).

Como mencionado acima, a associação da vitamina D com a idade já foi observada antes em crianças e adolescentes (14, 26, 28), embora ainda não em estudos brasileiros. As explicações relacionam-se principalmente com os hábitos de vida, em especial, com a diminuição à exposição solar. Acrescenta-se ainda o risco, com o aumento da idade, de doenças crônicas e de caráter inflamatório que propiciam maior consumo da vitamina D (10, 11).

Assumindo-se que a deficiência de vitamina D é diretamente relacionada à proliferação das células Th2 devido ao efeito imunomodulador que exerce sobre estas células (29), os valores mais baixos de vitamina D podem estar presentes não apenas em maiores níveis de eosinofilia mas também de IgE (7, 14), conforme mostra a tabela 2. A vitamina D, em resposta a corticosteroides, restaura a capacidade das células T secretarem interleucina-10 (uma potente citocina anti-inflamatória) (14), assim exercendo um efeito imunomodulatório (30) e diminuindo a produção de IgE de forma indireta (1, 29), já que a IgE não possui VDR e é produzida pelos linfócitos B. Essa é uma hipótese que explicaria o motivo de não haver uma correlação mais robusta da vitamina D com a IgE, como foi o caso da eosinofilia. Os eosinófilos, diferentemente, possuem VDR (29) e são diretamente produzidos a partir dos linfócitos Th2 (4). Considerando-se que a vitamina D pode prolongar a sobrevivência dos eosinófilos e aumentar a expressão de receptores de membrana que inibem a sua apoptose (29), neste cenário há menor necessidade de produção de novos eosinófilos, sendo esta uma possível explicação para a boa associação neste estudo entre vitamina D e eosinófilos.

O tamanho amostral relativamente reduzido do presente estudo é limitado ao não permitir uma representação ampla da população de crianças asmáticas, além de não viabilizar que se realizem análises de regressão múltipla para o estudo de associações

independentes. Além disso, apesar das associações, o desenho transversal também não permite que se estabeleça uma causalidade entre variáveis. No entanto, consideramos a amostra como pertinente para um estudo exploratório, uma vez que os pacientes foram selecionados de forma bastante criteriosa dentre crianças de um ambulatório de pneumologia pediátrica. Mesmo com o tamanho amostral modesto é possível perceber a importância de hábitos de vida saudáveis, da realização de atividades em ambientes abertos e ensolarados, do incentivo à diminuição do tempo de tela e da diminuição do consumo de alimentos industrializados pobres em níveis de vitamina D, já que o aumento da prevalência da deficiência/insuficiência desse micronutriente na população pediátrica é atualmente considerado um problema de saúde pública (30). Salienta-se também a preocupação com os valores de vitamina D tidos como suficientes, insuficientes e deficientes, pois foram baseados para uso na saúde óssea (7, 11) através de pessoas presumidamente saudáveis (14) e sem levar em consideração as especificidades relativas à exposição solar. Ressalta-se, desta forma, a preocupação com o fato de que, de acordo com a mediana de vitamina D encontrada nessa amostra (24 ng/ml), os valores de vitamina D difundidos internacionalmente podem não ser aplicáveis a indivíduos asmáticos brasileiros. Para solucionar tal dúvida, estudos que analisem amplamente a vitamina D e outros biomarcadores em diferentes populações de interesse serão de grande valia para propostas de diferentes níveis de cortes nessas populações.

Em conclusão, esse é o primeiro estudo a mostrar que a vitamina D associa-se à eosinofilia em crianças asmáticas brasileiras. Este estudo exploratório também sugere que valores de referência para vitamina D utilizados internacionalmente podem não ser aplicáveis em crianças asmáticas brasileiras. Estudos longitudinais, com amostra mais ampla e com análise conjunta de outros biomarcadores inflamatórios permitirão uma avaliação mais crítica e criteriosa dos fatores que afetam os níveis de vitamina D em crianças asmáticas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Ali NS, Nanji K. A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus*. 2017;9(5):e1288.
3. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):995-1000.
4. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano R, et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:879783.
5. Han YY, Forno E, Boutaoui N, Canino G, Celedon JC. Vitamin D insufficiency, TH2 cytokines, and allergy markers in Puerto Rican children with asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;121(4):497-8 e1.
6. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011511.
7. Dabbah H, Bar Yoseph R, Livnat G, Hakim F, Bentur L. Bronchial Reactivity, Inflammatory and Allergic Parameters, and Vitamin D Levels in Children With Asthma. *Respir Care*. 2015;60(8):1157-63.
8. Canguven O, El Ansari W, Yassin A. Vitamin D Supplementation As a Potential therapeutic Mediator in Asthma: Does Dose Really Matter? a Critical Review of the Literature. *Aging Male*. 2018;29:1-8.
9. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1717S–20S.
10. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arch Endocrinol Metab*. 2014;58(5):411-33.
11. Alves CAD, Cargnin KRN, de Paula LCP, Garcia LS, Collet-Solberg PF, Liberatore Jr RDR, et al. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Guia prático de atualização. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;1: 1-11.
12. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):33-8.
13. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1031-5.

14. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):765-71.
15. Santos HLBS, Silva SDSE, Paula ED, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, et al. Mutações do gene do receptor de vitamina D e níveis séricos de vitamina D em crianças com asma. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(3):269-74.
16. Jolliffe DA, Kilpin K, MacLaughlin BD, Greiller CL, Hooper RL, Barnes NC, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in adults with inhaled corticosteroid-treated asthma in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:88-96.
17. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin Ther*. 2017;39(5):917-29.
18. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(8):566-575.
19. Maatta AM, Kotaniemi-Syrjanen A, Malmstrom K, Malmberg LP, Sundvall J, Pelkonen AS, et al. Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(3):227-31.
20. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Paiola G, Tezza G, Boner AL. Correlation between vitamin D serum levels and passive smoking exposure in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):8-14..
21. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):487-96.
22. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A, et al. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(6):508-13.
23. Kerley CP, Hutchinson K, Cormican L, Faul J, Grealley P, Coghlan D, et al. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(4):404-12.
24. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22.
25. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol*. 2002; 28(3):S1-S82.
26. Igde M, Baran P, Oksuz BG, Topcuoglu S, Karatekin G. Association between the oxidative status, Vitamin D levels and respiratory function in asthmatic children. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(1):63-8.
27. Ozkaya E, Nursoy MA, Uzuner S, Erenberk U, Cakir E. Osteocalcin, cortisol levels, and bone mineral density in prepubertal children with asthma treated with long-term fluticasone propionate. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(6):351-7.

28. Krotrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Manonukul K, Pratumvinit B, et al. The effect of vitamin D status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(5):289-94.
29. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves PAS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2018;11(1):25-9.
30. Pecanha MB, Freitas RB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LL, Cardoso SA. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *J Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20170431.

## TABELAS

**Tabela 1.** Características dos pacientes incluídos no estudo (n=26)

<b>Variáveis</b>	
<b>Idade, anos</b>	9,5 (7 – 11)
<b>Sexo (M/F)</b>	(19/7)
<b>IMC, Kg/m<sup>2</sup></b>	20 ± 4
<b>Nível de controle, C/NC</b>	65% / 35%
<b>Dose diária de corticosteroide inalado, mcg</b>	400 (200-400)
<b>Vitamina D, ng/mL</b>	24 (19-31)
<b>IgE total, IU/mL</b>	706 (515 – 1583)
<b>Eosinofilia, %</b>	9,5 ± 6,7
<b>Eosinofilia, células/ µL</b>	653 ± 471
<b>VEF1, L</b>	1,93 ± 0,32
<b>VEF1, %predito</b>	90 ± 9
<b>VEF1/CVF</b>	78 ± 7
<b>VEF1 pós-BD, L</b>	2,07 ± 0,33
<b>FEF<sub>25-75</sub>, L</b>	1,77 ± 0,54
<b>FEF<sub>25-75</sub> pós-BD, L</b>	2,17 ± 0,55

M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; Kg/m<sup>2</sup>: quilograma por metro ao quadrado; C: controlado; NC: não controlado; ng: nanograma; mL: mililitro;; IgE: imunoglobulina E; IU: unidade internacional; %: percentual; µL: microlitro; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF<sub>25-75</sub>: fluxo expiratório forçado entre 25-75%; pós-BD: pós-broncodilatador; Δ: variação.

**Tabela 2.** Comparação entre os grupos classificados com valores acima ou abaixo da mediana de vitamina D (24 ng/mL)

	<b>Vit D &lt; 24 ng/mL</b>	<b>Vit D ≥ 24 ng/mL</b>	<b>P</b>
	<b>(n=13)</b>	<b>(n=13)</b>	
<b>Idade, anos</b>	10 (9 – 11)	8 (7 – 10)	0,019
<b>Sexo, M/F</b>	9/4	10/3	0,658
<b>IMC, Kg/m<sup>2</sup></b>	20 (17 – 23)	17 (16 – 23)	0,479
<b>Dose diária de corticosteroide inalado, mcg</b>	400 (200-400)	400 (200-400)	0,880
<b>Vitamina D, ng/mL</b>	19 ± 4	30 ± 4	<0,001
<b>Eosinofilia, %</b>	11 ± 6	8 ± 7	0,351
<b>Eosinofilia, células/μL</b>	918 ± 464	448 ± 382	0,042
<b>IgE total, IU/mL</b>	961 (696 – 2283)	621 (325 – 940)	0,046

M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; Kg/m<sup>2</sup>: quilograma por metro ao quadrado; C: controlado; NC: não controlado; ng: nanograma; mL: mililitro; IgE: imunoglobulina E; IU: unidade internacional; %: percentual; μL: microlitro.

**Tabela 3.** Correlações entre o nível de vitamina D e variáveis que apresentaram diferença significativa entre indivíduos com vitamina D acima ou abaixo da mediana (24 ng/mL).

	<b>Idade</b>	<b>Eosinofilia absoluta</b>	<b>IgE total</b>
<b>Vitamina D</b>	-0,51*	-0,49*	-0,12

IgE: imunoglobulina E; \*P<0,05

## 5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 5.1 Conclusões

O presente estudo foi o primeiro a analisar a associação de vitamina D com eosinófilos e IgE em crianças brasileiras asmáticas e também indicar que possivelmente o ponto de corte de vitamina D utilizado internacionalmente não é aplicável à população asmática infantil brasileira. O trabalho apresenta limitações ao não contar com uma representação ampla da população de crianças asmáticas, além de que o seu desenho transversal e a amostra relativamente reduzida não permitirem que se estabeleça uma causalidade entre variáveis. No entanto, consideramos a amostra como pertinente para um estudo exploratório. Este estudo inicial permite vislumbrar novas possibilidades científicas a serem exploradas, como estudos prospectivos que avaliem a vitamina D longitudinalmente visando identificar os seus níveis conforme as variações no controle da asma, exacerbações, eosinófilos, níveis de IgE e outros marcadores. Isso permitiria averiguar se é necessário haver um nível de vitamina D que deve ser atingido para um controle ótimo da asma conforme os seus subgrupos e em diferentes situações clínicas, ou se o mais importante é a dosagem de vitamina D que deve ser suplementada conforme os níveis basais de cada subgrupo para que este controle seja atingido. Levando-se em consideração que muitas destas informações podem ser obtidas por meio de uma boa anamnese e que estes exames laboratoriais são relativamente de fácil acesso, em especial a contagem de eosinófilos (obtida pelo hemograma), a interpretação conjunta destes dados pode permitir um tratamento coadjuvante, seguro e acessível a subgrupos específicos de asmáticos.

#### **5.4 Considerações finais**

O uso crônico dos corticosteroides em pediatria é uma preocupação de longa data. Por outro lado, há locais onde ainda há dificuldade de acesso ao corticosteroide inalatório para o tratamento da asma. Neste contexto, medidas terapêuticas adjuvantes são importantes na tentativa de contrapor as limitações de acesso a estas medicações e propiciar uma melhora na qualidade de vida ao paciente asmático, com menos exacerbações e idas aos pronto-atendimentos. Propor e validar novos valores de referência para a vitamina D em pacientes asmáticos brasileiros pode ser uma questão a ser considerada e melhor estudada futuramente com trabalhos de maior tempo de seguimento, amostra mais ampla e com análise de outros biomarcadores inflamatórios conjuntamente para observações clínico-laboratoriais de forma crítica e criteriosa sobre os muitos fatores que afetam os níveis de vitamina D.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Lautenbacher LA, Jariwala SP, Markowitz ME, Rastogi D. Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1276-83.
3. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1031-5.
4. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A, et al. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(6):508-13.
5. Ali NS, Nanji K. A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus*. 2017;9(5):e1288.
6. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):995-1000.
7. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano R, et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:879783.
8. Han YY, Forno E, Boutaoui N, Canino G, Celedon JC. Vitamin D insufficiency, TH2 cytokines, and allergy markers in Puerto Rican children with asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;121(4):497-8 e1.
9. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011511.
10. Dabbah H, Bar Yoseph R, Livnat G, Hakim F, Bentur L. Bronchial Reactivity, Inflammatory and Allergic Parameters, and Vitamin D Levels in Children With Asthma. *Respir Care*. 2015;60(8):1157-63.
11. Canguven O, El Ansari W, Yassin A. Vitamin D Supplementation As a Potential therapeutic Mediator in Asthma: Does Dose Really Matter? a Critical Review of the Literature. *Aging Male*. 2018; 29:1-8.
12. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1717S–20S.
13. Zhao DD, Yu DD, Ren QQ, Dong B, Zhao F, Sun YH. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(4):423-9.

14. Alves CAD, Cargnin KRN, de Paula LCP, Garcia LS, Collet-Solberg PF, Liberatore Jr RDR, et al. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Guia prático de atualização. *J Pediatr (Rio J)*. 2016: 1-11.
15. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arch Endocrinol Metab*. 2014;58(5):411-33.
16. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):33-8.
17. Bar Yoseph R, Livnat G, Schnapp Z, Hakim F, Dabbah H, Goldbart A, et al. The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: A double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(8):747-53.
18. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(9):765-71.
19. Santos HLBS, Silva SDSE, Paula ED, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, et al. Mutações do gene do receptor de vitamina D e níveis séricos de vitamina D em crianças com asma. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(3):269-74.
20. Pecanha MB, Freitas RB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LL, Cardoso SA. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170431.
21. Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ. 1alpha,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol Genomics*. 2007;29(2):161-8.
22. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves PAS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(1):25-9.
23. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1342-9.
24. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin Ther*. 2017;39(5):917-29.
25. Hyponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, 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.
26. Goleva E, Searing DA, Jackson LP, Richers BN, Leung DY. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1243-51.

27. Camargo CA, Jr., Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011;127(1):e180-7.
28. Krobtrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Manonukul K, Pratumvinit B, et al. The effect of vitamin d status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(5):289-94.
29. Yao TC, Tu YL, Chang SW, Tsai HJ, Gu PW, Ning HC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in relation to lung function and exhaled nitric oxide in children. *J Pediatr*. 2014;165(6):1098-103 e1.
30. Jolliffe DA, Kilpin K, MacLaughlin BD, Greiller CL, Hooper RL, Barnes NC, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in adults with inhaled corticosteroid-treated asthma in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:88-96.
31. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(8):566-575.

## ANEXOS

**ANEXO 1**

Termo de consentimento livre e esclarecido

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a):

O seu (sua) filho (a) (ou criança sob sua responsabilidade) está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa chamado “Relação entre níveis séricos de vitamina D e dosagem de corticosteroide inalado em crianças asmáticas”, cujos pesquisadores responsáveis são Prof. Dr. Fábio de Oliveira Pitta e Cláudio Luiz Castro Gomes de Amorim, dos Departamentos de Fisioterapia e Pediatria e Cirurgia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL), respectivamente. No decorrer de um ano o estudo analisará a relação entre o nível sérico de vitamina D e o uso (e dosagem) de corticosteroides utilizados para a tratamento secundário de asma.

Justificativa: O presente estudo contribuirá para solucionar uma questão não resolvida na literatura científica da área, e que tem sido alvo de grande debate entre pesquisadores. Os resultados de alguns estudos epidemiológicos sugerem que a deficiência de vitamina D está associada ao aumento da incidência de sintomas de asma. Estudos sugerem que a vitamina D pode reverter a resistência a esteroides em indivíduos com asma, sugerindo assim que ela deve desempenhar um papel no controle da doença. No entanto, os estudos disponíveis não demonstram o limiar de dosagem de corticosteroide inalatório usado que pode interferir nos níveis da vitamina D e, caso isso ocorra, o quanto interferiria. Informações mais detalhadas sobre esta associação podem permitir que se saiba em qual paciente há benefício em repor-se vitamina D, assim como futuramente buscar outras doenças e/ou fatores ambientais que contribuam para seus níveis abaixo do desejado. Considerando-se o estabelecimento da dosagem dos corticosteroides inalados, e sabendo-se que o nível sérico adequado de vitamina D pode potencializar o efeito dos esteroides, podem ser necessárias menores doses destas medicações para o controle da doença, diminuindo ainda o risco de efeitos colaterais e os gastos relacionados ao tratamento.

Objetivo: Investigar a associação entre o nível sérico de vitamina D e o uso (e dosagem) de corticosteroides utilizados para a tratamento secundária de asma.

Procedimentos: Participarão do estudo crianças com idade entre 6 e 12 anos e com diagnóstico de asma acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Ambulatório de Hospital de Clínicas (AHC) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Paraná. Os pacientes incluídos serão avaliados em consultas a cada 3 meses com coleta de pequena quantidade de sangue para dosagem sérica de vitamina D e de outras substâncias que possam interferir no metabolismo dessa vitamina (paratormônio – PTH, fosfatase alcalina – FA, cálcio sérico, fósforo sérico, alanina amina transaminase – TGP, aspartato amina transaminase – TGO e albumina). Além disso, também a cada 3 meses (na mesma consulta citada acima) será realizado exame clínico para controle da asma, conforme indicado pelas diretrizes internacionais de controle da asma, sendo estes os critérios que determinarão o ajuste das medicações do paciente. As avaliações serão realizadas por um mesmo avaliador ao longo do período de um ano, totalizando uma avaliação inicial e quatro avaliações de forma seriada, correspondendo a 3, 6, 9 e 12 meses após a avaliação inicial.

Custos: A pesquisa é gratuita e, portanto, não envolve qualquer custo aos participantes. Não haverá gratificação financeira pela participação. No entanto, em caso de eventuais danos ocorridos exclusivamente por causa deste estudo, a criança terá direito a tratamento médico completo oferecido pela instituição.

Riscos: A coleta dos exames laboratoriais por punção venosa periférica é segura e com poucas chances de complicações inerentes ao procedimento, podendo eventualmente causar apenas pouca dor no momento da coleta e pequeno hematoma local após sua realização.

Sigilo: Embora os resultados da pesquisa possam ser divulgados em publicações e eventos científicos, a identidade dos participantes será sempre preservada de maneira sigilosa, ou seja, em segredo.

Caso o(a) Sr(a) aceite esse convite e concorde com a participação da criança no estudo assinando este termo de consentimento, consideramos que o(a) Sr(a) acredita que foi suficientemente informado(a) pelo pesquisador Claudio Luiz Castro Gomes de Amorim sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos nela, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes dessa participação. Ressaltamos novamente que o Sr(a) pode cancelar seu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo em nenhum sentido.

Local e data: \_\_\_\_\_

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante ou responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Colocamo-nos à disposição para qualquer esclarecimento que se fizer desejado pelos telefones (43) 3371-5772, (43) 3371-2477 ou (43) 99191-3737 (Claudio – 24 horas), ou pessoalmente em um destes dois lugares: no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do AHC-UEL (**Rodovia Celso Garcia Cid, km 380, s/n – Campus Universitário – Londrina – PR**); perguntar pelo **Dr. Claudio Amorim**) ou no Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Hospital Universitário da UEL (**Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária – Londrina – PR**; perguntar pelo **Prof. Fabio Pitta**).

Atenciosamente,

Prof. Fábio de Oliveira Pitta

Coordenador do Projeto

#### **Comite de Ética em Pesquisa da UEL (CEP/UEL)**

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - CEP/UEL

Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380 (PR 445)

Campus Universitário - ao lado do Banco Itaú

Londrina- Pr - CEP: 86057-970

**ANEXO 2**

Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Relação entre níveis séricos de vitamina D e dosagem de corticosteroide inalados em crianças asmáticas

**Pesquisador:** Fábio de Oliveira Pitta

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**Instituição Proponente:** CCS - Departamento de Fisioterapia

**CAAE:** 04180818.2.0000.5231

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.171.246

**Apresentação do Projeto:**

Resumo:

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual muitas células e elementos celulares têm participação. Estima-se que no Brasil existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos, sendo uma causa importante de faltas escolares (4). O tratamento é feito principalmente com corticosteroides inalatórios, que melhoram a responsividade das vias aéreas e o controle da asma (2,5). O uso deste medicamento é bastante comum nessa população, e sabe-se que até 70% os asmáticos usam esta classe medicamentosa (6). A conscientização da população sobre os riscos da exposição aos raios ultravioletas, assim como o aumento no período de permanência em ambientes fechados, tem contribuído para a redução dos níveis de vitamina D, mais exatamente do seu metabólico sérico pró-ativo – a 25-hidroxi vitamina D3. Uma maior frequência de exacerbação asmática tem sido relatada na literatura em pacientes com baixos níveis séricos de vitamina D (2,7), o que pode sugerir uma interligação entre essas condições. O uso de corticosteróides inalados pode ser inversamente associado aos níveis de vitamina D (2,9) e achados de estudos in vitro (3,21) sugerem que a vitamina D pode reverter a resistência a esteroides em indivíduos com asma, sugerindo assim que ela deve desempenhar um papel no controle da doença. No entanto, os estudos disponíveis não demonstram o limiar de corticosteroide inalatório usado que

pode interferir nos níveis da vitamina D e, caso isso ocorra, o quanto interferiria. Determinar melhor esta associação pode permitir que se saiba em qual paciente há benefício em repor-se vitamina D, assim como futuramente buscar outras doenças e/ou fatores ambientais que contribuam para seus níveis abaixo do desejado.

#### Hipótese:

O presente estudo pretende determinar a relação clínico-laboratorial entre a dosagem diária de corticosteroide inalado e os níveis séricos da 25-OHvitamina D3. Considerando a dificuldade ou controle inadequado de alguns pacientes asmáticos, mesmo em uso correto da medicação e da técnica inalatória adequada de uso do dispositivo, a insuficiência ou deficiência de 25-OH-vitamina D3 poderia ser um motivo que ajude a explicar este fato.

#### Metodologia Proposta:

Estudo observacional, prospectivo de coorte (longitudinal). Será realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL), localizado no Ambulatório do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (AHC-UEL). Participarão do estudo pacientes entre 6 e 12 anos de idade com diagnóstico de asma acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do AHC-UEL, Londrina, Paraná.

#### Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão serão: diagnóstico clínico de asma, estabelecido conforme os critérios internacionais do Global Initiative for Asthma (GINA)(4); uso corrente de corticoesteroide inalatório (beclometasona, budesonida ou fluticasona) sem restrições quanto ao tempo prévio de uso; estabilidade clínica sem necessidade de uso de corticoide oral no último mês devido à crise asmática.

#### Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão serão: ocorrência de quadro de exacerbação aguda que requeira período de hospitalização maior do que um dia; e ocorrência de comorbidades associadas que possam interferir na metabolização da vitamina D (hepatopatias, doenças inflamatórias sistêmicas e intestinais, hiperparatireoidismo e fraturas ósseas).

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### Objetivo Primário:

Investigar a associação entre o nível sérico de vitamina D e o uso (e posologia) de corticosteroides utilizados para a profilaxia secundária de asma.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:****Riscos:**

A coleta dos exames laboratoriais por punção venosa periférica é segura e com poucas chances de complicações inerentes ao procedimento, podendo eventualmente causar apenas pouca dor no momento da coleta e pequeno hematoma local após sua realização.

**Benefícios:**

Ao se definir a presença de associação, suplementar vitamina D de forma individualizada pode ser um próximo passo importante para o controle adequado do paciente asmático, além de contribuir para doses progressivamente menores de corticosteroides inalados necessários para o controle clínico da doença, conseqüentemente reduzindo eventos adversos dessas medicações e reduzindo o custo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de pesquisa relevante.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os seguintes termos foram apresentados:

- Folha de Rosto para Pesquisa com Seres Humanos;
- TCLE em forma de convite;
- Autorização da unidade coparticipante;

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências detectadas na primeira rodada de avaliação foram sanadas e julga-se que o projeto está apto para aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado pesquisador a pesquisa foi aprovada pelo CEP-UEL.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações básicas do projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ETO_1075448.pdf	31/01/19		Aceito
Outros	Resposta_ao_Parecer_Consubstanciado_CEP_OK_SUBMISSAO.pdf	31/01/2019 14:39:06	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.pdf	31/01/2019 14:27:51	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	22/08/2018 08:18:29	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_superintendenciaHUL.pdf	16/08/2018 12:42:21	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	15/02/2018 16:49:47	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/02/2018 16:46:38	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 26 de Fevereiro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Clisia M. Carreira**  
**(Coordenador(a))**