

ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Alessandra A. D. Gonzaga¹; Fernando P. Barbosa²; Maria Teresa N. Silva³; Gerson Bragagnoli⁴; Rita de Cássia S. Cruz⁵; Geraldo V. Gonzaga⁶.

1. Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Email: verbet@terra.com.br
2. Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, RN, Brasil. Email: fernandopolicarpo65@gmail.com
3. Doutora em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, PE, Brasil. Email: teresans@terra.com.br
4. Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia/Universidade Federal de Campina Grande - UFBA/UFCG, BA/PB, Brasil. Email: gersongb@terra.com.br
5. Doutora em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, PE, Brasil. Email: cruzrita78@gmail.com
6. Especialista em Cardiologia pela Sociedade brasileira de Cardiologia. Email: geraldoverbet@terra.com.br

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes asmáticos e verificar os principais fatores associados à carência desta vitamina na população estudada. **Métodos:** Estudo correlacional de corte transversal com 77 asmáticos submetidos à dosagem de 25(OH)D e análise do nível de associação entre a insuficiência/deficiência desta vitamina e características sociodemográficas, gravidade da asma, contagem de eosinófilos, IgE total e parâmetros espirométricos. Para analisar o nível de associação foi aplicado o teste exato de Fisher, qui-quadrado e correlação de Spearman, para um $p < 0,05$. **Resultados:** A média de idade foi $11,9 \pm 3,2$ anos, sendo 21 crianças com idade entre 6 e 9 anos e 56 adolescentes com idades entre 10 e 19 anos, 61% do sexo masculino, todos provenientes de Campina Grande-PB e cidades circunvizinhas com latitude 7°S. Entre os indivíduos 31,2% tinham insuficiência e 3,9% deficiência. Obteve-se associação entre níveis mais baixos de 25(OH)D com sexo feminino, asma persistente grave e com relato de exacerbações e idas à emergência nos últimos 12 meses ($p < 0,05$). A presença de associação entre níveis séricos mais baixos de vitamina D e elevação de IgE foi significativa para o grupo masculino de 6 a 9 anos. **Conclusão:** Os resultados obtidos sugerem estudos complementares que analisem a suplementação de vitamina D em asmáticos graves.

Descritores: asma; vitamina D; controle da asma; criança.

ASSOCIATION BETWEEN SERUM LEVELS OF VITAMIN D AND ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in asthmatic children and adolescents and verify the main factors associated with the need of this vitamin in the analyzed group. **Methods:** cross-sectional correlational study with 77 asthmatic people submitted to 25 (OH) D dosing and analysis of the level of association between the insufficiency/deficiency of that vitamin and socio-demographic characteristics, asthma severity, eosinophil count, total IgE and spirometric parameters. In order to analyze the level of association, the following tests were applied: Fisher's exact test, the chi-square and Spearman's correlation, at $p < 0.05$. **RESULTS:** The average age was $11.9 \pm 3,2$ years old, 21 kids aged between 6 and 9 years old and 56 adolescents aged between 10 and 19 years, 61 % male; all of them from Campina Grande – Paraíba, and surrounding cities with latitude 7° S . Among the individuals investigated, 31.2% had insufficiency and 3.9% deficiency. It was observed an association between lower levels of 25 (OH) D with the females, severe and persistent asthma with the report of exacerbations and emergency visits in the last 12 months ($p < 0.05$). The presence of association between lower serum levels of vitamin D and IgE elevation was significant for the 6 to 9 year old male group. **Conclusion:** The results suggest further studies that might analyze the vitamin D supplementation in severe asthmatic people.

Keywords: asthma; vitamin D; asthma control; child.

INTRODUÇÃO

A asma é a doença crônica mais frequente na infância, com fenótipos clínicos variados, porém, tendo em comum processo inflamatório das vias aéreas associado à hiperresponsividade a diversos estímulos. Estima-se que a asma acomete aproximadamente 300 milhões de indivíduos no mundo com prevalência que vem aumentando em muitos países e varia entre 1 a 18% (1,2,3).

Devido a sua abrangência, é um problema de saúde pública, sendo responsável por recorrentes atendimentos de emergência, culminando em elevado número de internações e óbitos (4).

A deficiência de VD é definida por níveis séricos de 25(OH)D menor que 20 ng/mL e a insuficiência < 30ng/mL(5). A maior fonte de VD do organismo é sua produção pela pele mediada pela exposição a luz solar e as fontes alimentares contribuem apenas com uma pequena parcela das necessidades diárias (5,6,7). Várias pesquisas apontam para a importância desta vitamina, não somente no metabolismo ósseo, mas para sua correlação com os demais órgãos e tecidos, o que implica em uma ação mais ampla (8).

Existem estudos que apontam associação entre a prevalência de asma e deficiência de vitamina D (VD) (8,9,10). Outros estudos têm mostrado que há uma tendência de aumento da prevalência, tanto de asma como de deficiência de VD, em países mais distantes do equador (11). Algumas teorias afirmam que diferentes fatores associados à ocidentalização levaram a níveis mais baixos desta vitamina, o que, por sua vez, resultou no aumento da prevalência de asma (8,9). Na Costa Rica, crianças asmáticas com níveis séricos suficientes de VD tiveram um risco reduzido de hospitalização, menor uso de medicamentos anti-inflamatórios e redução da hiperresponsividade das vias aéreas(6).

Revisões sistemáticas e meta-análises mostram o potencial benefício do uso de vitamina D na asma (12,13,14). Contudo, atualmente não se dispõe de evidência nível "A" sobre a função da Vitamina D nas doenças alérgicas. O estudo de Ginde e Sutherland (14) demonstrou que a suplementação de VD pode prevenir o desenvolvimento de asma e melhorar a resposta clínica aos esteroides. O papel da VD no controle da asma pode ser explicado pela sua ação sobre vários mecanismos, em especial na regulação das citocinas inflamatórias, bem como na influência sobre o desequilíbrio entre células Th1 e Th2 e na diminuição da resposta inflamatória eosinofílica e sua ação na musculatura lisa brônquica (15,16,17).

Na literatura nacional existem poucos estudos que versam sobre a associação entre níveis séricos de VD e asma(18). Além disso, os níveis plasmáticos desta vitamina são desconhecidos na população de asmáticos atendidos em Campina Grande – PB, cidade de clima tropical úmido com exposição solar abundante durante quase todo ano, localizada a 07°13'50" S(19).

Diante do exposto, o presente estudo teve por objetivo verificar os níveis plasmáticos de vitamina D em crianças e adolescentes asmáticos e avaliar o nível de associação com fatores sociodemográficos, estado nutricional, gravidade da asma, alterações de função pulmonar e marcadores de atopia.

MÉTODOS

Estudo correlacional de corte transversal, no qual não se busca estabelecer relação de causa-efeito. A amostra foi do tipo não probabilística intencional, composta por 30% das crianças e adolescentes, diagnosticadas com asma nos ambulatórios de Asma do Hospital Municipal Dr. Edgley e de pneumologia infantil do HUAC-Hospital Universitário Alcides Carneiro, em Campina Grande-PB, no período de março a julho de 2015. O erro adotado para o cálculo do tamanho amostral foi de 5%. Para tanto, foi aplicada a equação $n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1-p) + e^2 \cdot (N-1)}$, tendo o desvio padrão para as concentrações séricas de 25(OH)D entre crianças e adolescentes como ponto de referência.

Como critérios de inclusão: idade entre 6 e 19 anos; diagnóstico de asma, classificação da gravidade da doença e avaliação do nível de controle de acordo com consensos(4,20). Critérios de exclusão: diagnóstico de outras doenças pulmonares crônicas (fibrose pulmonar, bronquiectasias, fibrose cística, displasia broncopulmonar) e de doenças crônicas diversas; suplemento de vitamina D ou cálcio; uso de drogas que modulam os níveis séricos de vitamina D nas últimas 4 semanas e anticonvulsivantes.

Todos os pais e responsáveis foram informados e esclarecidos sobre os procedimentos e objetivo do estudo e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) em conformidade com a resolução 466/12. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (Nº CAAE-40426314.7.0000.5175).

Após assinatura do TCLE, a ficha de coleta de dados foi aplicada e realizaram-se as medidas antropométricas da massa corporal e estatura para o cálculo do IMC. Em subsequência coletou-se amostra sanguínea para dosagens da 25(OH)D, eosinófilos, IgE total. A análise dos níveis séricos da VD se deu por ensaio para dosagem da 25(OH)D por quimioluminescência, capaz de detectar, indistintamente, a 25(OH)D3 e a 25(OH)D2. Foram considerados os níveis de 25(OH)D: ≥ 30 ng/mL normais; < 30 ng/mL insuficiência e < 20 ng/mL deficiência. A determinação sérica de IgE por meio imunométrico quimioluminescente automatizado. Para a contagem de eosinófilos no sangue periférico utilizou-se a citometria de fluxo. A presença de parasitose intestinal foi realizada através de três amostras de fezes pelo método de Hoffman e pelo método de Baerman.

A determinação da função pulmonar se deu por meio dos espirômetros digitais *One Flow FVC (Clement Clarke International, Inglaterra)* e o espirômetro digital fluxo

ultrassônico – *Easy One*. Foram observadas as curvas: fluxo-volume e volume tempo, com pelo menos 3 curvas aceitáveis e 2 reproduzíveis no momento do exame, duração da expiração forçada de 4 a 6 segundos ou obtenção de platô no último segundo da curva volume tempo. Os parâmetros espirométricos estudados foram: Capacidade vital forçada (CVF), volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF (VEF_1), razão entre volume de ar exalado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF_1/CVF), fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva da Capacidade vital forçada (FEF_{25-75}) e razão entre FEF_{25-75} e CVF (FEF_{25-75}/CVF). O teste de espirometria seguiu as recomendações descritas nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (21).

Para fins de análise, os indivíduos foram agrupados pela faixa etária, dos 6 a 9 anos e dos 10 a 19 anos. Para a classificação do IMC foram utilizados os pontos de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde para os percentis: Baixo Peso: $p < 3$, Eutrófico: $3 \leq p < 85$, Sobrepeso: $85 \leq p < 97$, Obesidade: $p \geq 97$ (22). Para a análise das variáveis contínuas (idade, antropométricas, índice de massa corporal, laboratoriais e espirométricas) aplicou-se o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov e análise do gráfico Q-Q, sendo a comparação entre os grupos realizada pelo teste t para amostras independentes e/ou teste U de Mann-Whitney. A determinação do nível de associação entre níveis séricos de vitamina D e as variáveis sociodemográficas, clínicas, espirométricas e atópicas foi feita pelo teste exato de Fisher, qui-quadrado e a correlação de Spearman. O nível de significância de $p < 0,05$. Os dados foram tratados utilizando o pacote estatístico SPSS versão 20.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os níveis séricos de 25(OH)D e fatores associados foram analisados em um total de 77 asmáticos de ambos os sexos, sendo 21 crianças e 56 adolescentes (tabela 1).

Entre os indivíduos 51,9% eram pardos, 40,3% brancos e 7,8% negros, com prevalência do sexo masculino (61%). A maioria, 77,9% residia na zona urbana e com renda de até um salário mínimo (88,3%). O valor médio de 25(OH)D para o grupo amostral foi satisfatório, sendo que, em 50 dos 77 (64,9%) os níveis da vitamina foram classificados como suficientes ($38,57 \pm 6,71 \text{ ng/mL}$), 24 (31,2%) como insuficientes ($24,87 \pm 3,15 \text{ ng/mL}$) e apenas em 3 (3,9%) deficientes ($16,67 \pm 2,56 \text{ ng/mL}$).

Tabela 1- Descrição dos valores médios de variáveis antropométricas, 25(OH)D e eosinófilos em asmáticos, segundo grupo etário e sexo.

Variáveis	Grupos Etários	Masculino	Feminino	Media±Dp
Idade (anos)	6 a 9	7,9±0,9	7,9±0,9	11,9±3,3
	10 a 19	13,3±2,3	13,6±2,8	
Massa corporal (Kg)	6 a 9	31,3±7,7	27,9±5,6	43,9±16,3
	10 a 19	49,1±15,7	49,4±16,2	
Estatura (m)	6 a 9	1,33±0,1	1,30±0,1	1,48±0,2
	10 a 19	1,55±0,1	1,53±0,1	
IMC (kg/m ²)	6 a 9	17,6±3,2	16,6±3,0	19,5,42
	10 a 19	20,0±3,9	20,9±5,0	
25(OH)D ng/mL	6 a 9	35,2±6,3	32,1±9,7	33,4±9,2
	10 a 19	36,4±8,7	28,1±9,1	
Eosinófilos	6 a 9	418,8±306,3	600,2±517,6	425,0±349,9
	10 a 19	401,8±384,9	392,2±196,6	

Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

O objeto de investigação do presente estudo indicou, que entre asmáticos de 6 a 19 anos, residentes em Campina Grande e cidades circunvizinhas, latitude 7°S, a prevalência de insuficiência/deficiência de vitamina D foi de 35,1%, portanto, maior que a observada em países de latitude superior como a Costa Rica e o Irã (6,23) e menor que a relatada por Dantas, *et. al.*(24). Em estudo com adolescentes saudáveis entre 13 a 16 anos, residentes na cidade do Recife, e a referida por Peters, *et. al.*(25). com adolescentes paulistanos de 16 a 20 anos. Assim, ressalta-se que além da latitude, outros fatores como hábitos de vestimenta, uso de protetor solar, determinantes genéticos, comportamentais e faixa etária devem ser considerados na análise de prevalência de hipovitaminose D(5,6,12).

Na amostra estudada, foi observado homogeneidade entre os subgrupos masculino e feminino nas diferentes faixas etárias quanto à média dos valores antropométricos de massa corporal; estatura e IMC-índice de massa corpórea (tabela 1). Associando-se os níveis séricos de 25(OH)D com o perfil nutricional (Baixo Peso: $p < 3$, Eutrófico: $3 \leq p < 85$, Sobrepeso: $85 \leq p < 97$, Obesidade: $p \geq 97$) não houve associação significativa ($p=0,09$), assim como não houve correlação significativa ($r = 0,62$, $p=0,64$). Contudo, existiu diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$) entre o grupo masculino e feminino na faixa etária de 10 a 19 anos (tabela 1). Alyasin (23), cita que indivíduos do sexo feminino estariam mais propensos a apresentarem baixos níveis de 25(OH)D, corroborando com o que foi observado neste estudo. Já o excesso de peso e a etnia, considerados como fatores de risco para baixos níveis de

25(OH)D(26), não apresentaram associação com o nível desta vitamina em nossa investigação, o que pode ser explicado pelo baixo número de obesos na amostra. Além disso, polimorfismos envolvidos na síntese do colesterol, hidroxilação e transporte de vitamina D podem justificar tais resultados (18). O nível sócio-econômico da população não mostrou correlação com os níveis de 25(OH)D, o que corrobora com estudo realizado em Recife, no qual Linhares *et. al.*(27) obtiveram dados de 412 crianças de classes socioeconômicas altas e 226 de baixo poder aquisitivo, e cujo resultado demonstrou uma média de 25(OH)D de 45 ± 12 ng/mL em ambos os grupos, similar aos obtidos para crianças normais europeias.

O nível de associação entre as classificações suficiente, insuficiente e deficiente da vitamina D e o domicílio urbano ou rural não apontou associação ($p=0,28$), tendo correlação ($r=0,20$, $p=0,09$). Os grupos étnicos e renda familiar também não foram associados ($p=0,23$) com níveis de 25(OH)D, mas sabe-se que o negro apresenta nível mais baixo de vitamina D (18).

Em relação à classificação clínica da asma, 20 (26%) pacientes apresentavam asma persistente leve, 41 (53,2%) persistente moderada, 12 (15,6%) persistente grave e 4 (5,2%) pacientes tinham asma intermitente. Ao se analisar o nível de associação entre as concentrações de 25(OH)D com a gravidade da asma, houve associação significativa ($p=0,037$) para os 77 indivíduos (tabela 2), no entanto, não houve correlação ($r=0,108$; $p=0,35$). O mesmo comportamento não foi obtido ao se analisar grupo masculino ($p>0,05$) para as respectivas variáveis. Quanto ao grupo feminino, houve associação significativa ($p=0,02$) com correlação significativa ($r=0,47$; $p=0,01$). Os resultados observados para o grupo masculino possivelmente se devem ao fato de que o grupo não apresenta indivíduos com deficiência de 25(OH)D, enquanto, no grupo feminino, observa-se tal característica clínica. Os resultados apontam que os níveis séricos deficientes de 25(OH)D podem influenciar a gravidade da asma do grupo feminino. Além disso, entre os asmáticos, 35 relataram exacerbações com visitas à emergência ou consultas não programadas nos últimos 12 meses. Este dado revelou associação estatisticamente significante $p<0,01$ com os níveis séricos de 25(OH)D.

O presente estudo reflete basicamente as características de pacientes asmáticos moderados e graves. O principal achado desta pesquisa foi a associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e asma persistente grave, bem como a relação entre baixos níveis de vitamina D e exacerbações com visita à emergência ou consulta não programada, o que também foi relatado por Brehm(6), em estudo realizado na Costa

Rica com 616 crianças (idade média de 8,7 anos) em que uma alta proporção delas fizeram visitas não programadas em decorrência de crises asmáticas. Searing(28) em estudo com um elevado número de asmáticos dependentes de esteroides orais, demonstrou correlações significativas entre o uso de esteroide inalado, o uso de esteroides por via oral, e a dose de esteroide total, com níveis VD. Não podemos estabelecer uma relação de causalidade do aumento da morbidade da asma, devido aos baixos níveis de vitamina D, por causa do desenho transversal de nosso estudo, mas uma explicação plausível para a associação observada é que os indivíduos com asma mais grave são susceptíveis de passar mais tempo dentro de casa, ter atividade física limitada e, portanto, pela menor exposição solar, apresentar predisposição a hipovitaminose D. Também existe a possibilidade adicional de que a vitamina D tenha efeitos sobre vias de glucocorticóides e a sua insuficiência poderia promover a necessidade de doses mais elevadas destes fármacos para conseguir o efeito de tratamento.

Tabela 2 – Associação entre níveis séricos de 25OHD e Gravidade da asma.

	Níveis Séricos de Vitamina D						TOTAL			
	≥ 30ng/ml		< 30ng/ml		<20ng/ml		Total	*p	I.C.	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Gravidade Intermitente	2	50	2	50	-	-	4	100	0,037	0,033 – 0,040
Persistente Leve	13	65	7	35	-	-	20	100		
Persistente Moderada	30	73,2	11	26,8	-	-	41	100		
Persistente Grave	5	41,7	4	33,3	3	25	12	100		

Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

Nota: *Teste exato de Fishers

Trinta e cinco indivíduos (45,4%) indivíduos tiveram VEF₁ abaixo do previsto e 42 (54,6%) apresentavam valores acima de 80% do previsto. Entre os asmáticos com função pulmonar alterada, 53,2% apresentava distúrbio ventilatório obstrutivo leve, e as concentrações de 25(OH)D não apresentaram associação e correlação significativa (p=0,45; r=0,15; p=0,20) com o VEF₁. Assim como, os níveis de 25OHD não apresentaram associação (p=0,81) e correlação p>0,05 com VEF₁/CVF e FEF_{25/75%} da CVF. Estudos com asmáticos apontam correlação entre o VEF₁ e VEF₁/CVF e os níveis de 25(OH)D, sugerindo que a suplementação de vitamina D pode potencializar a função anti-inflamatória dos corticosteroides em asmáticos (14,23,28). No entanto, nesta pesquisa, a análise de associação dos níveis de 25(OH)D e as medidas espirométricas VEF₁ e VEF₁/CVF não tiveram associação, bem como não ocorreu

associação entre os níveis de 25(OH)D e FEF_{25/75}, marcador de obstrução em pequenas vias aéreas. O que pode ser explicado pois a asma é uma doença lentamente progressiva quanto ao declínio da função pulmonar, de modo que, mesmo crianças asmáticas com doença grave podem apresentar valores normais de espirometria(20,21).

A maioria dos pacientes apresentou níveis séricos de IgE elevados, com níveis de IgE total acima de 200UI/mL em 58 (75,3%) indivíduos, e apenas 2 (2,6%) apresentaram positividade ao parasitológico de fezes seriado (3 amostras). Na tabela 3, observa-se que o subgrupo masculino apresentou níveis de IgE maiores que os obtidos para o feminino. No grupo de 6 a 9 anos, não foi observada diferença significativa entre os sexos masculino e feminino ($p=0,41$), porém, para o grupo de 10 a 19 anos, houve diferença significativa para as concentrações de IgE em relação aos sexos ($p=0,04$). Analisou-se a possível correlação de 25(OH)D com IgE e observou-se que não houve correlação significativa para o total de indivíduos, porém, para o grupo masculino com idade entre 6 e 9 anos (gráfico 1), houve uma correlação significativa entre a concentração de IgE e de 25(OH)D ($r=-0,67$; $p=0,02$).

Tabela 3 – Associação entre níveis séricos de IgE, grupo etário e sexo em asmáticos .

Grupos etários	Masculino		Feminino	
	Mediana (percentis) IgE UI/mL		Mediana (percentis) IgE UI/mL	
6 a 9 anos	670,0	(25) = 301,5	517	(25) = 185,9
		(50) = 670,0		(50) = 517,0
		(75) = 2298,2		(75) = 1429,5
10 a 19 anos	1123,0*	(25) = 331,0	350,0	(25) = 155,5
		(50) = 1123,0		(50) = 350,0
		(75) = 1685,0		(75) = 864,0

* = $p<0,05$. Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

Na amostra, a eosinofilia média foi de $425,03\pm 349,91$ (tabela 1). Sendo que 49 dos asmáticos (63,6%) apresentaram eosinofilia relativa acima de 4% e, os demais, 28 (36,3%), tinham um percentual de eosinófilos menor ou igual a 4%. Ao se analisar a contagem de eosinófilos e sua associação com os níveis séricos de vitamina D, não foi observada associação estatística significativa ($p>0,05$).

O fato de não encontrar associação entre os níveis de 25(OH)D e IgE no grupo total deve ser visto com cautela, pois como a relação entre a vitamina D e IgE foi não-linear, bem como não ter sido observada distribuição normal desta variável, e não se ensaiar alguns fatores tais como anticorpos IgE específica de alérgeno, IL-4 ou IL-5, ou testes cutâneos para alérgenos, podem ser apontados como fatores que limitam a

análise(6). Quanto aos eosinófilos, não se encontrou nenhuma associação, porém correlações com estes marcadores de atopia foram relatadas por Brehm(6), cujo resultado mostrou que, nas análises bivariadas, níveis séricos de vitamina D foram inversamente associados com IgE sérica total e contagem de eosinófilos no sangue periférico e que esta associação permaneceu significativa após ajuste para idade, sexo, escolaridade dos pais e IMC.

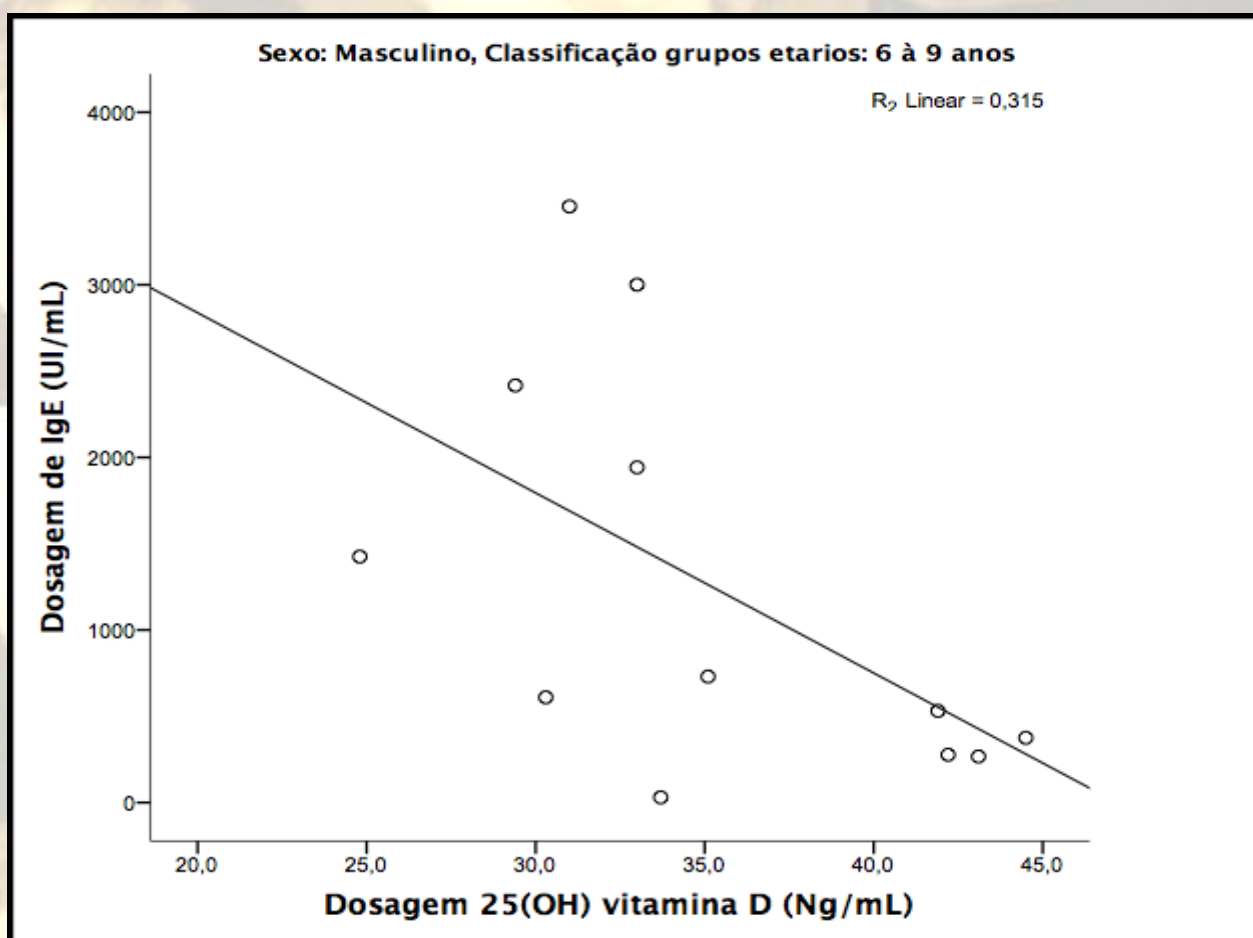


Gráfico 1 – Correlação entre 25OHD e IgE em crianças asmáticas do sexo masculino residentes em Campina Grande, 2015

CONCLUSÕES

O presente estudo forneceu informações importantes sobre os níveis de 25(OH)D e asma na infância em latitudes do sul mais baixas. Concluímos que a prevalência de hipovitaminose D foi elevada em pacientes asmáticos e foi associada à asma persistente grave, à ocorrência de exacerbações com necessidade de visitas à

emergência ou consultas não programadas e, no grupo masculino de 6 a 9 anos, com níveis mais elevados de IgE total. Estes resultados têm implicações importantes e trabalhos adicionais precisam ser feitos para determinar o potencial papel benéfico que a suplementação de vitamina D pode desempenhar em crianças e adolescentes com asma persistente grave.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GINA-global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Rev.2014 ed. Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health; 2014. Disponível www.ginasthma.org.
2. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Fase 3. *J Pediatr*; 2006; 28(5): 341-6.
3. Sarinho E, Queiroz GR, Dias MC, Queiroz e Silva AJ. Asthma-related hospitalizations and lack of outpatient follow-up treatment. *J Bras Pneumol*; 2007; Aug: 33(4): 365-71.
4. SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia para o manejo da asma – 2012.
5. Holick MF, Neil C, Binkley H A, Bischoff-Ferrari CM, Gordon DA, Hanley RP, Heaney M, Hassan M and Connie M. Weaver-Guideline- Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice-Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 2011, 96(7):1911–1930, July.
6. Brehm JM, Celedón 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, 179:765-71.
7. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine – are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr*; 2003, 89, 552-572.
8. Litonjua AA, Weiss, S.T. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*; 2007; 120:1031–5.
9. Camargo Jr CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, WOOD RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*; 2007a; 120:131-6.
10. Ehlhaye MS, Bener A, Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*; 2011; 43:81-8.
11. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*; 2004; 59:469–478.
12. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2010, 105:191-9.
13. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*; 2011, 127:724-33.
14. Ginde AA, Sutherland ER. Vitamin D in asthma: panacea or true promise? *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126:59-60.
15. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'garra A. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4 (1) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*; 2001, 167:4974–80.

16. Arshi S, Ghalehbaghi B. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac Allergy*; 2012, 2(1): 45–48.
17. Brennan A, Katz DR, Nunn JD, Barker S, Hewison M, Fraher LJ.; et al., Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology*, 1987; 61:457–61.
18. Santos HLBS, Rosário NA. Relação entre vitamina D e doenças alérgicas. Artigo de Revisão. *Rev. bras. alerg. Immunopatol*; 2012; 35(1):15-24.
19. BDMEP – Série Histórica – Dados Diários – Temperatura Mínima (°C) – Campina Grande Instituto Nacional de Meteorologia. Página visitada em 12 de abril de 2014.
20. Gina-global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Rev. 2011 ed. Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health; 2011. Disponível: www.ginasthma.org/.
21. SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*; 2002, v.28, n.35, S2-237.
22. WHO – World Health Organization. What are overweight and obesity? Genève: WHO, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/topics/obesity/en>
23. Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin d levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res*; 2011; 3(4): 251-5.
24. Dantas MLM, Lambertz MFT. Repercussões da insuficiência em vitaminas D sobre o músculo esquelético em adolescentes do sexo masculino: um estudo transversal, 2011 – repositório.ufpe.br
25. Peters BSE, Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Brazilian Adolescents. *Annals Nutrition Metabolism*; 2009; 54:15-21.
26. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*, 2005; 128(6):3792-8.
27. Linhares ER, Jones DA, Round, JM and Edwards RH. Effect Of Nutrition On Vitam D Status: studies on healthy and poorly nourished brasilian children. *Am J Clin Nutr*; 1984; 39(4):625-30.
28. 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; 125:995–1000.

Recebido: fevereiro / 2017

Aceito: agosto / 2017