



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA PAULA GABAN MALHEIRO

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E
SUA ASSOCIAÇÃO COM CONTROLE E GRAVIDADE DA
ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

CAMPINAS
2020

ANA PAULA GABAN MALHEIRO

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E SUA ASSOCIAÇÃO
COM CONTROLE E GRAVIDADE DA ASMA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de
concentração de Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADOR: ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA ANA PAULA GABAN MALHEIRO, E ORIENTADO PELA
PROF (A). DR (A). ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRETA TORO

CAMPINAS
2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M294a Malheiro, Ana Paula Gaban, 1983-
Avaliação dos níveis séricos de vitamina D e sua associação com controle e gravidade da asma em crianças e adolescentes / Ana Paula Gaban Malheiro. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Asma. 2. Vitamina D. 3. Crianças. 4. Adolescentes. I. Toro, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera, 1958-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Assesment of serum vitamin D levels and their association with asthma control and gravity in children and adolescents

Palavras-chave em inglês:

Asthma

Vitamin D

Children

Adolescents

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro [Orientador]

Roberto José Negrão Nogueira

Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar

Data de defesa: 29-01-2020

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-7556-4893>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7194354156048377>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ANA PAULA GABAN MALHEIRO

ORIENTADOR: ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO

MEMBROS:

- 1. PROF (A). DR (A). ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO**
- 2. PROF (A). DR (A). LAURA MARIA DE LIMA BELIZÁRIO FACURY LASMAR**
- 3. PROF. DR. ROBERTO JOSÉ NEGRÃO NOGUEIRA**

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 29/01/2020

Dedico este trabalho aos meus pais, Sônia e Roberto Gaban, que sempre estiveram presentes na minha vida e que tanto apoiam e incentivam meu crescimento profissional.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta dissertação.

À Deus, por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

À Profa. Dra. Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro, minha orientadora e exemplo de profissional, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de trabalho e por ter acreditado em mim e na minha capacidade. Obrigado pela dedicação, incentivo e paciência com que sempre me recebeu. Agradeço todos os ensinamentos valiosos compartilhados de forma admirável nesta jornada.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, pela dedicação, competência, conhecimento compartilhado e pelas reuniões sempre tão produtivas. Sua contribuição foi essencial para a concretização deste trabalho.

À Profa. Dra. Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, por todo conhecimento transmitido, e pela convivência agradável no dia-a-dia.

Um agradecimento especial a enfermeira Silvana Dalge Severino, pela ajuda indispensável na coleta das amostras e pela convivência dia-a-dia no laboratório.

À toda equipe de Fisioterapia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp: Rosângela Aparecida Alves Grande, Celize Cruz Bresciane Almeida, Milena Antonelli Cohen e Therezinha de Oliveira, que me receberam de braços abertos. Obrigada pelo incentivo, ensinamentos e amizade, vocês são valiosos exemplos de profissionais admiráveis.

A todos os profissionais e residentes da Pneumologia Pediátrica da Unicamp que acompanharam e me auxiliaram na coleta de dados.

A todos os funcionários do Ciped e da Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo atendimento excepcional. Sempre disponíveis, atenciosos e competentes.

A todos os pais, crianças e adolescentes que participaram deste trabalho, por sua disposição, seu tempo despendido, compartilhando vivências e contribuindo com meu aprendizado e evolução como ser humano.

Às minhas amigas da Pós-Graduação, Milena Antonelli Cohen, Lívea Gianfrancesco, Marina Simões Oliveira, Jéssica Cristina da Silva Moura e Natasha Yumi Matsunaga, que sempre me apoiaram ao longo desta caminhada e tornaram os dias de trabalho muito mais leves e divertidos.

À minha família, por todas as lições de amor, companheirismo, caridade, dedicação e compreensão.

Ao meu esposo, Arthur Raposo Malheiro, agradeço todo o amor, carinho, admiração e paciência demonstrados em todos os momentos.

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença inflamatória crônica, um problema de saúde pública, uma das principais causas de morbidade na faixa etária pediátrica e a quarta causa de hospitalização no Brasil. Há estudos que atribuem importância à vitamina D (vit. D) na asma, através da sua possível intervenção nos mecanismos da doença.

Objetivo: Avaliar a associação dos níveis séricos de vit. D com o controle e gravidade da asma em crianças e adolescentes.

Método: Estudo longitudinal, prospectivo, com pacientes diagnosticados com asma de 7 a 18 anos, avaliados durante as diferentes estações do ano. Todos os participantes realizaram questionário para avaliação do controle da asma (Asthma Control Test - ACT), espirometria e coleta de sangue para dosagem dos níveis séricos de Vit. D.

Resultados: Foram avaliados 141 indivíduos com asma. As prevalências de insuficiência de vit. D foram iguais em relação aos grupos de asma controlada (AC) e asma não controlada (ANC). Não houve diferença entre as médias de vitamina D em relação aos grupos AC e ANC. O número de pacientes com vit. D insuficiente foi superior nos sujeitos classificados com asma grave (AG) na primeira avaliação (A1) ($p= 0,015$). Os sujeitos classificados com AG apresentaram média de vit. D inferior aos classificados com asma leve e moderada (ALM). Observou-se uma correlação positiva entre vit. D e VEF_1 nas duas avaliações e com o $FEF_{25\%-75\%}$ na A1. Os sujeitos do sexo feminino apresentaram valores de vit. D mais baixos. Os sujeitos que se expuseram ao sol por mais que 30 min, tiveram média de vit. D maior.

Conclusão: Os valores dos níveis séricos de vit. D. estão relacionados com gravidade e função pulmonar na asma o que sugere o envolvimento da vit. D com a fisiopatogenia da doença.

Palavras-chave: Asma, vitamina D, criança, adolescente.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a chronic inflammatory lung disease and a public health issue. It's one the main causes of morbidity in pediatric patients, and the fourth cause of hospitalization in Brazil. Vitamin D (vit. D) has been attributed as in important factor of intervention in asthma pathophysiology.

Objectives: To evaluate serum levels of vit. D and its association asthma severity and control.

Methods: Prospective longitudinal study with children and adolescents diagnosed with asthma, aged 7 to 18 years-old, evaluated according to seasonality. All patients answered the Asthma Control Test (ACT) questionnaire, performed spirometry, and had their blood collected for vit. D dosage.

Results: A total of 141 patients were evaluated. The prevalences of vitamin D insufficiency were similar between controlled asthma (CA) and uncontrolled asthma (UCA) groups. There was no difference of vit. D mean values between them both. The number of patients with vit. D insufficiency was higher among severe asthma (SA) patients on first assessment (A1) ($p=0.015$). The subjects classified with severe asthma (SA) presented vit. D mean values lower than those classified as mild and moderate asthma (MMA). We observed positive correlation between vit. D values and VEF_1 in both assessments, and to $FEF_{25-75\%}$ in the first one. Female patients presented lower vit. D levels. Subjects who had sun exposed for longer than 30 minuts presented higher vit. D mean levels.

Conclusion: Serum levels of vit. D relate to lung function and asthma severity, suggesting an implication in its pathophysiology.

Key words: Asthma, Vitamin D, Children, adolescent

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Processo inflamatório na asma.....	18
Figura 2. Classificação dos sujeitos de 6 a 11 anos segundo etapa GINA 2019.....	22
Figura 3. Classificação dos sujeitos > 12 anos pela Etapa Gina 2019.....	22
Figura 4. Sequência das avaliações realizadas no estudo.....	34
Figura 5. Fluxograma da seleção dos Participantes.....	36
Figura 6A. Correlação positiva entre Vit. D e VEF ₁ na A1.....	40
Figura 6B. Correlação positiva entre Vit. D e VEF ₁ na A2.....	41
Figura 6C. Correlação positiva entre Vit. D e FEF _{25%-75%} na A1.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da dose dos fármacos segundo a idade, GINA 2019	21
Tabela 2. Caracterização do grupo de estudo.....	37
Tabela 3. Controle e gravidade da asma em relação à classificação da vitamina D nas A1 e A2.....	38
Tabela 4. Distribuição da vitamina D em relação ao controle e gravidade da asma na A1 e A2.....	39
Tabela 5. Distribuição da vitamina D em relação ao sexo, etnia, tempo de exposição ao sol, uso de protetor solar, estação do ano da coleta na A1.....	43
Tabela 6. Distribuição da vitamina D em relação ao sexo, etnia, tempo de exposição ao sol, uso de protetor solar, estação do ano da coleta na A2	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Vit. D - Vitamina D

AC - Asma controlada

ANC - Asma não controlada

ACT - Asthma Control Test

A1 - Primeira avaliação

A2 - Segunda avaliação

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

ATS - American Thoracic Society

ERS - European Respiratory Society

GINA - Global Initiative for Asthma

β2 - Broncodilatador

CVF - Capacidade vital forçada

VEF₁ - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF/VEF₁ - Índice de Tiffenau

FEF_{25-75%} - Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada

GINA - Global Initiative for Asthma

AG - Asma grave

ALM - Asma leve ou moderada

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

HC - Hospital de Clínicas

UVB - Ultra Violeta B

IC 95% - Intervalo de confiança a 95%

DP - Desvio padrão

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Asma.....	14
1.1.2 Definição.....	14
1.1.3 Epidemiologia.....	14
1.1.4 Etiologia.....	15
1.1.5 Fisiopatogênia.....	16
1.1.6 Diagnóstico.....	18
1.1.7 Classificação da asma.....	20
1.1.7.1 Classificação da gravidade da asma.....	20
1.1.7.2 Classificação do controle da asma.....	23
1.2 Vitamina D.....	24
1.2.1 Metabolismo da vitamina D.....	25
1.2.2 Ação da vitamina D.....	26
1.3 Vitamina D e asma.....	26
1.3.1 Vitamina D e sistema respiratório.....	26
1.3.2 Vitamina D e sistema imunológico.....	27
2. JUSTIFICATIVA.....	29

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral.....	30
3.2 Objetivos específicos.....	30

4 MÉTODO

4.1 Desenho do estudo.....	31
4.2 Período e local de realização.....	31
4.3 Seleção dos sujeitos.....	31
4.3.1 Critérios de inclusão.....	31
4.3.2 Critérios de exclusão	31
4.4 Procedimentos.....	32
4.4.1Primeira avaliação	32
4.4.1.2 Classificação da gravidade da asma.....	32
4.4.1.3 Classificação do controle da asma.....	32
4.4.1.4 Espirometria.....	33

4.4.1.5 Coleta de sangue.....	33
4.4.2 Segunda avaliação.....	34
4.5 Aspectos legais.....	34
4.6 Análise estatística.....	35
5. RESULTADOS	
5.1 Grupo de estudo	36
5.1.2 Caracterização do grupo de estudo	36
5.2 Vitamina D	38
5.2.1 Vitamina D X Controle e gravidade da asma.....	38
5.2.2 Vitamina D X Espirometria.....	40
5.2.3 Vitamina D X variáveis de confundimento.....	42
6. DISCUSSÃO.....	45
7. CONCLUSÃO.....	50
8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	51
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
10. APÊNDICE	
10.1 Apêndice 1: Ficha de avaliação.....	58
10.2 Apêndice 2: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	62
10.3 Apêndice 3: Termo de assentimento livre e esclarecido (TALE).....	64
11. ANEXOS	
11.1 Anexo 1: Asthma Control Test (ACT).....	66
11.2 Anexo 2: Parecer consubstanciado do Comitê de ética em pesquisa (CEP).....	67

1. INTRODUÇÃO

1.1 ASMA

1.1.2 Definição

A asma é uma doença caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, afeta todas as faixas etárias e apresenta alta prevalência, morbidade e mortalidade em todo o globo^{1,2,3}. Consiste em um importante problema mundial de saúde e tem impacto social negativo em diversas populações⁴.

Está associada a uma complexa interação entre genes e meio ambiente, acarreta em hiperresponsividade brônquica, provocada por estímulos diretos ou indiretos, e, seus sintomas clínicos incluem sibilância, dispneia, aperto no peito, tosse e limitação do fluxo aéreo expiratório^{1,5}.

Os sintomas clínicos, e suas intensidades, são variáveis e podem ficar ausentes por semanas ou meses¹. Essas variações dependem de múltiplos fatores como exercício físico, presença de alérgenos ou substâncias irritativas, mudanças climáticas e infecções causadas por vírus respiratórios¹.

1.1.3 Epidemiologia

A asma afeta cerca de um a dezoito por cento da população mundial¹, índice que causa impacto relevante na saúde pública global⁶.

Na América Latina, a prevalência da asma na faixa etária pediátrica tem uma grande variação, entre quatro a trinta por cento⁷⁻⁸. O Brasil, o maior país da América Latina em tamanho continental e populacional, é um dos países com maior prevalência de asma em crianças, com altas taxas de asma grave⁷.

A asma é a quarta principal causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde, além de ser a terceira principal causa de hospitalizações em crianças e jovens adultos⁹. Sua mortalidade ainda é alta, aproximadamente cinco pacientes morrem de asma diariamente no Brasil⁴.

Graudenz *et al.*¹⁰ em estudo realizado no período de 1980 a 2014, mostraram uma taxa de mortalidade por asma de nove a dez por cento na faixa etária de cinco a trinta e cinco anos, com um número absoluto de mortes entre 2.000 e 2.500 por ano¹⁰.

1.1.4 Etiologia e Fatores de Risco

O conhecimento detalhado da heterogeneidade da asma contribui para melhor descrição de sua fisiopatogenia, ajudando a traçar estratégias terapêuticas para seu manejo, especialmente para as formas mais graves da doença^{5,11}.

A atopia, é um dos fatores mais importantes para a expressão da asma¹²⁻¹³, geralmente com início na infância, está associada à herança genética, com histórico familiar de doenças como dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar¹.

Quando não está associada à atopia, a asma pode ser associada a outros fatores como: emocionais, ocupacionais e ambientais¹.

Fatores de risco para o desenvolvimento e agravamento da doença incluem a exposição ao tabaco, presença de mofo e poluentes, falta de higiene, acesso restrito aos serviços de saúde e as medicações usadas para o tratamento da asma, por exemplo¹⁴.

1.1.5 Fisiopatogenia

A inflamação crônica das vias aéreas, de intensidade variável, associada com a hiperresponsividade brônquica, causa o remodelamento brônquico^{5,15,16}.

O processo de remodelamento caracteriza-se por disfunção ciliar e hiperplasia celular, ocorre um espessamento da parede brônquica, o que gera um comprometimento da membrana alvéolo capilar e altera a relação ventilação/perfusão pulmonar, há uma diminuição da complacência pulmonar com conseqüente limitação ao fluxo aéreo, obstrução brônquica e perda da função pulmonar^{5,16}.

A doença quando não controlada, pode levar ao processo de remodelamento brônquico ainda na primeira infância, uma conseqüência grave gerada pelo processo inflamatório crônico, que causa lesão no tecido epitelial^{5,11}.

A inflamação crônica causada pela asma, envolve diferentes processos fisiopatológicos subjacentes¹. Os tipos de asma podem ser agrupados segundo suas características demográficas, clínicas e seus processos fisiopatológicos que define os fenótipos da asma^{1,15}.

Reconhecer os fenótipos da asma de cada paciente ajuda a traçar um plano de tratamento individual e otimiza o manejo da doença¹⁵⁻¹⁷.

A asma atópica é caracterizada por uma reação alérgica mediada pela Imunoglobulina E (IgE), acompanhada de infiltração eosinofílica nas vias aéreas^{1,18,19}.

A inflamação, na asma atópica (figura 1), inicia-se pela presença de antígenos, que são capturados pelas células dendríticas e apresentados às células T auxiliares indiferenciadas (Th0), seguido da ativação de linfócitos Th2^{16,18,19}.

Os linfócitos Th2 são responsáveis por: Produção de interleucinas (IL-4 e IL-13), responsáveis pela síntese de anticorpos IgE, operados por células B; Produção de interleucina-5 (IL-5), capaz de induzir a maturação e a sobrevivência dos eosinófilos; ativação das células Th9 que liberam IL-9 e promovem recrutamento e ativação de mastócitos^{16,20}.

O favorecimento desses eventos acontece devido à um defeito funcional das células T reguladoras (Treg) de IL-10/TGF- β que normalmente exercem uma ação imunossupressora nas respostas mediadas por células Th2^{16,20}.

As imunoglobulinas, ativadas pelos linfócitos B, se ligam aos receptores presentes na membrana celular de mastócitos (ricos em mediadores da inflamação). Cada novo contato do antígeno com a IgE específica, provocará a degranulação destas células e a liberação de múltiplos mediadores inflamatórios, como histamina, leucotrienos e citocinas^{16,20}.

Esses mediadores irão promover lesões e alterações na integridade epitelial, com descamação de células para dentro do lume da via aérea¹⁶, esse fato provoca a contração da musculatura lisa dos brônquios, edema e produção de muco²¹⁻²².

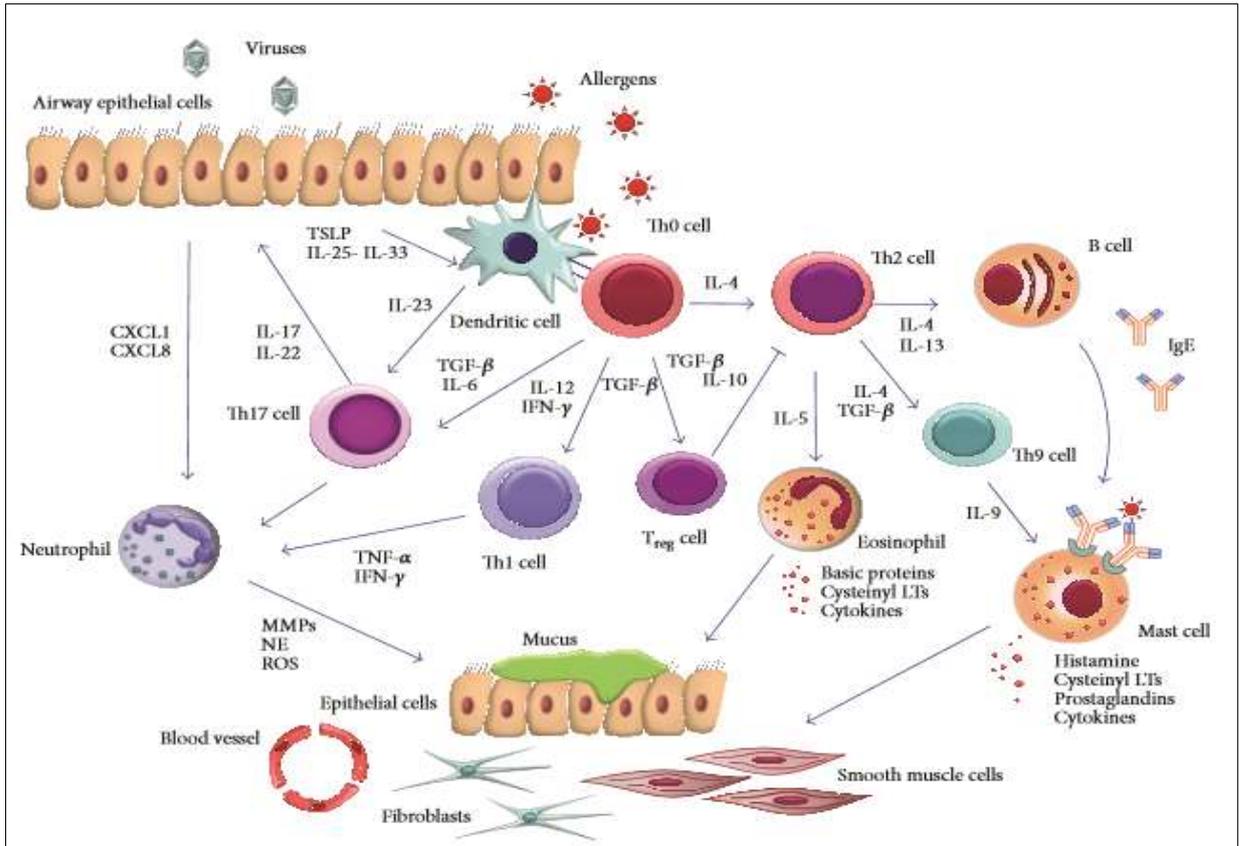


Figura 1. Processo inflamatório na asma. Fonte: Pelaia *et al.*²⁰.

A intensidade e a frequência das agressões, físicas e químicas, ao epitélio das vias aéreas e a interação com células inflamatórias, desencadeiam um processo anormal de reparo na asma (remodelamento pulmonar)²¹⁻²².

1.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico de asma em pediatria é complexo, devido a diversidade dos seus sintomas clínicos, requer anamnese e avaliação detalhada¹¹.

A história clínica, para identificar os sintomas clássicos da doença, verificar os desencadeantes e antecedentes familiares de atopia deve ser acompanhada por medidas do estado alérgico e avaliação da função pulmonar^{11,23}.

Comorbidades que causam disfunções respiratórias podem coexistir com a asma, é necessário saber identificá-las para que não haja dúvidas quanto ao diagnóstico e direcionamento do tratamento^{15,24,25}.

A espirometria é usada no diagnóstico inicial e como ferramenta para o seguimento do paciente¹, fornece informações sobre a fisiologia do paciente de maneira objetiva²⁶. Quantifica volumes, capacidades e fluxos pulmonares, pode determinar o grau de obstrução brônquica, e a resposta do paciente ao broncodilatador²³.

Em crianças com asma, é possível verificar o grau de obstrução das vias aéreas e sua resposta ao tratamento, através da alteração na relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF₁/CVF – índice de Tiffenau), e a gravidade da doença pelos valores do VEF₁ e CVF^{23,26}. A mensuração dos volumes pulmonares como ferramenta para identificar o aprisionamento de gás é um instrumento sensível na detecção de obstrução das vias aéreas em crianças assintomáticas²⁷.

Anandi *et al.*²⁶ em estudo prospectivo realizado em crianças com asma, de 6 a 12 anos de idade, associaram melhora dos sintomas aos valores de VEF₁ e CVF após três meses do início do tratamento da asma²⁶.

Recomenda-se que a função pulmonar deve ser monitorada periodicamente para identificar crianças com risco de agravamento da doença²³, pois, valores de VEF₁ reduzido em menos de 60% estão associados à um risco aumentado de exacerbação da doença²⁸.

1.1.7 Classificação da asma

1.1.7.1 Classificação da gravidade da asma

A gravidade, definida pela etapa do tratamento, refere-se à quantidade de medicamento necessário para atingir o controle dos sintomas da asma e suas exacerbações^{1,9}.

A classificação da asma pode ser alterada ao longo de meses ou anos, e sofre influência de fatores como a adesão ao tratamento, a exposição a fatores de riscos desencadeantes da doença e presença de comorbidades¹.

A gravidade da asma é avaliada durante o tratamento regular do paciente, no período de três a seis meses, e classificada em asma leve, moderada e grave, segundo as etapas de tratamento da *Global Initiative for Asthma* (GINA)¹, para pacientes de 6 a 11 anos (figura 2), e pacientes com idade > 12 anos (Figura 3).

Classifica-se como asma leve, o paciente que apresenta bom controle da doença, com o tratamento relacionado na etapa um e dois da GINA¹. Essas etapas são recomendadas para pacientes que tenham uma frequência dos sintomas inferior à duas vezes por mês¹.

A asma é classificada como moderada para pacientes com o tratamento relacionado na etapa três da GINA¹ para manter o controle da doença¹.

Os pacientes que necessitam da etapa quatro e cinco da GINA¹, para manutenção do controle da asma, são classificados como asma grave¹.

Existe distinção entre asma grave, resistente à terapia e a asma não controlada^{1,23}. Quando a falta de controle se dá por técnica inalatória incorreta, baixa adesão ao tratamento, exposição aos fatores de risco e presença de comorbidades, trata-se de asma não controlada¹.

Na asma grave resistente à terapia, os pacientes apresentam sintomas mesmo com o tratamento adequado (etapa quatro GINA¹), porém, só atingem o controle da doença na etapa cinco do tratamento, o que leva a um importante comprometimento da qualidade de vida das crianças e adolescentes²⁵⁻²⁶.

Para a classificação das etapas da GINA¹, as doses de medicamento, usadas para manejo da asma, são classificadas de acordo com a idade do paciente, e o fármaco utilizado (Tabela1).

Tabela 1: Classificação das doses dos fármacos utilizados no manejo da asma de acordo com a idade.

Crianças ≥ 12 anos			
Fármaco	Dose diária em mcg		
	Baixa	Média	Alta
Dipropionato de Beclometasona (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (DPI)	200-400	>400-800	>800
Fuorato de Fluticasona (DPI)	100	n.a	200
Propionato de Fluticasona (DPI)	100-250	>250-500	>500
Crianças de 6 a 11 anos			
Dipropionato de Beclometasona (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonida (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (nebulas)	250-500	>500-1000	>1000
Fuorato de Fluticasona (DPI)	n.a	n.a	n.a
Propionato de Fluticasona (DPI)	100-200	>200-400	>400
Propionato de Fluticasona (HFA)	100-200	>200-500	>500

HFA: Hidrofluoralcano (dispositivo inaladores pressurizados); DPI (inalador pó seco); n.a: não se aplica.
Fonte: GINA 2019¹.

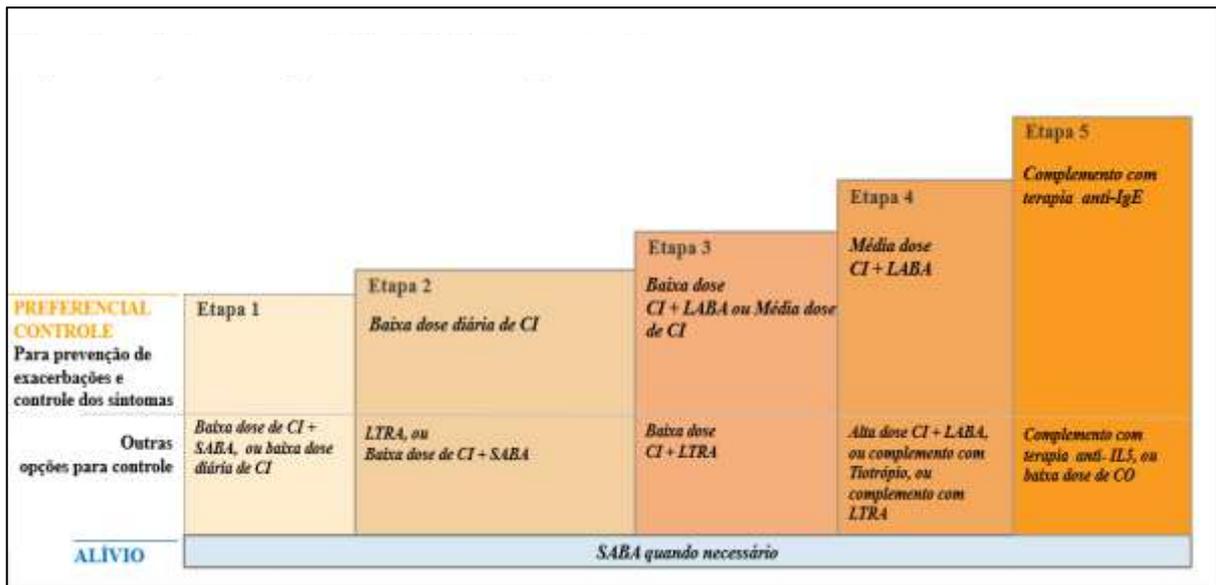


Figura 2: Etapa Gina para crianças de 6 a 11 anos. CI: Corticóide inalatório; SABA: β_2 agonista de curta duração; LABA: β_2 agonista de longa duração; LTRA: Antileucotrieno.
Fonte: GINA 2019¹.

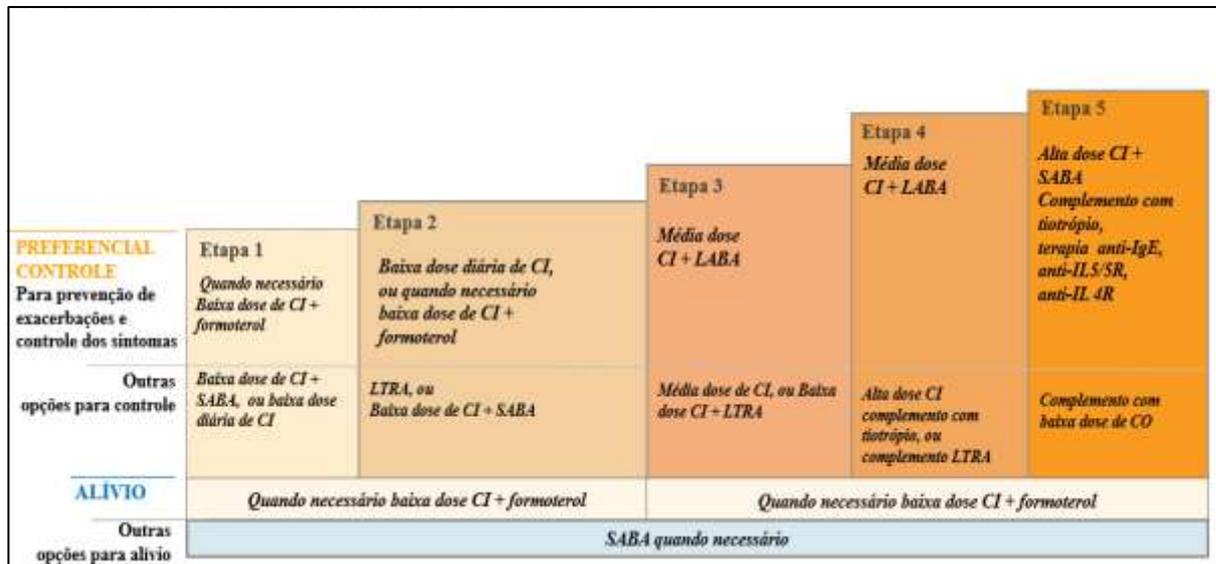


Figura 3: Etapa Gina para crianças > 12 anos. CI: Corticóide inalatório; SABA: β_2 agonista de curta duração; LABA: β_2 agonista de longa duração; LTRA: Antileucotrieno.
Fonte: GINA 2019¹.

1.1.7.2 Classificação do controle da asma

O manejo da asma em crianças consiste em minimizar seus sintomas mantendo a doença bem controlada⁵. Seu controle é expresso pela intensidade com que as manifestações da asma estão suprimidas pelo tratamento, e, seu objetivo é prevenir as exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos ao tratamento farmacológico, para que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida^{1,5,9}.

O controle efetivo da doença inclui: Diagnóstico e classificação correta; acompanhamento do paciente; orientação e avaliação da técnica para o uso de inaladores; diminuição dos fatores de risco (ambientais, e o tratamento de comorbidades), e, reavaliação e incentivo à adesão ao tratamento^{1,5}.

Existem muitos instrumentos para avaliação do controle da asma²³, um exemplo é o *Asthma Control Test* (ACT)²⁹. Validado para uso no Brasil²⁹, trata-se de um questionário que aborda perguntas relacionadas a frequência dos sintomas da asma, limitação nas atividades de vida diária e uso de medicação de alívio nas últimas quatro semanas²⁹.

Baseado nas respostas dos pacientes, não reflete completamente a inflamação e obstrução nas vias aéreas³⁰, pois trata-se de um autorrelato, e, muitos pacientes podem considerar alguns sintomas como algo normal³⁰.

Não necessariamente significa que o paciente subestime ou superestime o controle da doença, mas muitas vezes entende a palavra controle diferente da definição que têm os profissionais da saúde, geralmente baseiam-se em quão rápido seus sintomas são aliviados através do uso de medicamentos^{31,32}.

O termo “asma controlada” sempre deve ser explicado¹, pois a avaliação através do uso do ACT torna-se mais fidedigna quando os pacientes são bem orientados quanto aos sintomas da asma e objetivos para o manejo da mesma^{1,30}.

Em serviços onde há mais recurso para avaliação do paciente, recomenda-se que o ACT seja empregado em conjunto com a avaliação da função pulmonar, para melhor classificação da doença³⁰.

1.2 Vitamina D

A vitamina D (vit. D) tem sido alvo de diversas pesquisas como um recurso para o manejo da asma³³. Atribui-se à vit. D possível ação para o controle da asma devido à ação antimicrobiana, antiviral e antiinflamatória que ela possui, o que pode, provavelmente reduzir o risco de exacerbações da doença, principalmente quando desencadeadas por infecções respiratórias¹¹.

Valores baixos de níveis séricos de vit. D têm sido associados à um pobre controle da asma, uma queda da função pulmonar e a um maior risco de exacerbação da doença³⁴⁻³⁵.

Definida como um pró-hormônio, que engloba um grupo de moléculas secosteróides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC) interligadas através de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas que acontecem em células de diferentes tecidos³⁶.

O termo vit. D abrange tanto sua forma metabólica ativa o Calcitriol (1,25-OH-vitamina D) como seus precursores, o Colecalciferol (vitamina D₃), o Ergocalciferol (vitamina D₂), e o Calcidiol (25-OH-Vitamina D₂ e 25-OH-Vitamina D₃)³⁶⁻³⁷.

Quanto à origem dos precursores temos o Colecalciferol (vitamina D₃), proveniente de peixes gordurosos, vísceras, e também na pele, através da ação fotoquímica dos raios

ultravioleta B (UVB), o Ergocalciferol (vitamina D₂), obtido através de fungos e plantas e o Calcidiol (25-OH-Vitamina D₂ e 25-OH-Vitamina D₃), que é sua forma de depósito no organismo³⁶⁻³⁷

1.2.1 Metabolismo da Vitamina D

A absorção da vit. D é feita pelo intestino delgado, na dependência da presença de gordura na dieta, e excretada predominantemente pela bile³⁷. No fígado ocorre a primeira hidroxilação, com a participação da enzima 25-hidroxilase, para formar o calcidiol³⁷. Posteriormente é transportada para o rim e sofre nova hidroxilação, por ação da enzima 1 α -hidroxilase, gerando o metabólito ativo, calcitriol³⁷.

O calcidiol é o principal metabólito circulante da vit. D, sua concentração sérica no organismo é o melhor indicador do estado nutricional, reflete o aporte pela síntese cutânea, ingestão alimentar e o uso de suplementos^{36,38}.

Apenas 10% a 20% da vit. D necessária à adequada função do organismo provém da dieta, o restante, é dependente dos raios ultravioleta B (UVB) para transformar o 7-deidrocolesterol, presente na pele em calcidiol (7-DHC)³⁶⁻³⁷.

Outra variável envolvida na ativação da vitamina D é a quantidade de melanina presente na pele. Esse pigmento também compete pelo fóton da radiação UVB, fato que diminui a disponibilidade de fótons para a fotólise do 7-DHC, assim, indivíduos com pele mais escura precisam de mais tempo de exposição ao sol para sintetizarem a vitamina D₃³⁷.

Portanto, a concentração sérica de vit. D no organismo pode variar, e é determinada pela exposição solar, região geográfica (altitude e latitude), as estações do ano, o uso de

proteção solar (roupas e cremes com fator de proteção solar), a idade, a capacidade de síntese da pele, a poluição e os hábitos alimentares^{36,38}.

1.2.2 Ação da Vitamina D

Além da já bem definida atuação da vit. D como importante regulador da fisiologia osteomineral, recentes evidências sugerem que a vit. D pode ter outras ações, como a modulação do risco de doenças cardíacas, neoplasias, esclerose múltipla, obesidade, asma e diabetes tipo I^{37,39}. Estudos moleculares demonstram que a 1,25-OH-D tem mais de 900 genes-alvos potenciais, correspondendo a cerca de 3% do genoma humano³⁶⁻³⁷.

1.3 Vitamina D e asma

1.3.1 Vitamina D e o sistema respiratório

A ação da vit. D no sistema respiratório inicia-se intra-útero, durante o desenvolvimento pulmonar³⁹. Estudos em fetos identificaram os pneumócitos tipo II como alvo da ação do calcitriol, importante na maturação pulmonar e produção de surfactante⁴⁰.

A deficiência de vit. D intra-útero e na primeira infância parece estar associada a um risco aumentado de asma⁴¹. Parr *et al.*⁴², em estudo realizado na Noruega, avaliaram os níveis séricos de vit. D em gestantes e acompanharam seus filhos até a idade escolar, concluíram que a vit. D em níveis séricos adequados durante a gestação reduz o risco de asma nas crianças⁴².

Estudos realizados em tecidos humanos verificaram que o receptor da vit. D também está presente nas células do músculo liso brônquico, e que a expressão de vários genes é regulada pela ação da vit. D nessas células, incluindo genes previamente implicados na predisposição para o desenvolvimento da asma^{40,41,43}.

1.3.2 Vitamina D e o sistema Imunológico

A vit. D exerce um importante papel imunorregulatório autócrino em várias células do sistema imunológico, com habilidade de estabelecer a homeostase entre as células moduladoras do processo inflamatório (células T regulatórias e células T supressoras)^{37,44}. Receptores e enzimas metabólicas da vitamina D foram identificados em células T, células B ativadas e células dendríticas do sistema imunológico^{40, 45}.

No epitélio das vias aéreas ocorre a indução à produção de proteínas antimicrobianas, como a catelicidina, que possui efeitos antibacterianos e antivirais, e a defensina β -4, que confere uma melhor resposta às infecções respiratórias⁴⁶.

As células epiteliais das vias aéreas expostas à vit. D produzem menos citocinas inflamatórias do que as células não expostas quando infectadas por vírus, desencadeando assim uma resposta inflamatória mais branda frente a infecção viral⁴⁷.

A conversão do calcidiol em calcitriol tem efeito nas células dendríticas, que são importantes tanto para o sistema imune inato quanto para o sistema imune adaptativo⁴⁵. Estudos sugerem, que a deficiência de Vit. D pode levar a um mau funcionamento imunológico, pois interfere na maturação das células dendríticas, aumenta os mediadores inflamatório, o que altera a regulação das células T, com consequente inibição da produção

de citocinas Th1 (IL2 IFN-gama) e citocinas Th17 (IL-17), e, estímulo da produção de citocinas Th2 (IL-4)^{45,47}.

Em níveis séricos normais, a vit. D tem a capacidade de inibir as respostas Th1 e Th2 e promover a indução das células T reguladoras, conduzindo à expressão de citocinas potencialmente inibitórias, como a IL-10 (potente citocina antiinflamatória das células epiteliais das vias aéreas) e o fator de transformação do crescimento (TGF- β), assim como à capacidade de inibir a ativação antígeno específico da célula T^{40,45}.

Gupta *et al.*³⁵, em seu estudo, verificaram que crianças com baixos níveis séricos de vit. D apresentaram baixos níveis de mediadores antiinflamatórios broncoalveolar (IL-10)³⁵.

Marcadores inflamatórios, como Treg e Th17, apresentam-se aumentados quando a vit. D está insuficiente, fato que pode estar ligado à um processo inflamatório permanente em pacientes com asma, assim como a baixa resposta à corticoterapia que caracteriza a asma de difícil controle⁴⁵.

Martineau *et al.*⁴⁸, em sua meta-análise realizada em pacientes com asma leve a moderada, sugerem que a vit. D têm papel benéfico para reduzir as exacerbações da asma e a utilização dos serviços de saúde, como idas ao pronto-atendimento⁴⁸.

Dessa forma é possível que a vitamina D possa influenciar nos mecanismos de controle da asma, atenuando os episódios de sibilância, quando em níveis séricos normais^{38,45}.

2. JUSTIFICATIVA

Baseado em evidências científicas sobre a associação entre a asma e a vit. D, justifica-se este estudo, pela necessidade de se conhecer o papel desse hormônio e fatores de risco associados ao controle e gravidade da asma de crianças e adolescentes que vivem em uma zona de clima tropical.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a correlação da vitamina D com o controle da asma em crianças e adolescentes.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Avaliar diferentes níveis de vitamina D e o controle da asma.

3.2.2 Avaliar diferentes níveis de vitamina D e a gravidade da asma.

3.2.3 Correlacionar níveis de vitamina D com espirometria.

3.2.4 Correlacionar os níveis de vitamina D com o controle da asma e a sazonalidade.

3.2.5 Correlacionar os níveis de vitamina D com a gravidade da asma e a sazonalidade.

4. MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Estudo clínico longitudinal, prospectivo, analítico e observacional.

4.2 Período e local de realização

Estudo realizado no período entre: Junho de 2017 a Novembro de 2018, no Laboratório de Fisiologia Pulmonar do Centro de Investigação em Pediatria da Unicamp (CIPED), Campinas/SP-Brasil.

4.3 Seleção dos Sujeitos

Foram triadas todas as crianças e adolescentes, com idade de 7 anos a 18 anos 11 meses e 29 dias, acompanhadas no ambulatório de asma do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Unicamp.

4.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos todas as crianças e adolescentes com o diagnóstico de asma, de acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA 2016)³.

4.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da pesquisa, aqueles pacientes com diagnóstico de asma, mas que apresentavam comorbidades cardíacas com repercussão hemodinâmica, respiratórias com alterações estruturais comprovadas, limitações cognitivas ou motoras que pudessem comprometer a realização dos testes e indivíduos que perderam o seguimento no serviço entre a primeira e a segunda avaliação.

4.4 Procedimentos

Com o objetivo de avaliar como se comportava a vit. D em relação ao controle e gravidade da asma nas diferentes sazonalidades, foram realizadas duas coletas, uma no período de outono/inverno e outra no período de primavera/verão, respeitando um intervalo de no mínimo três meses e máximo de seis meses entre elas.

4.4.1 Primeira Avaliação

Para a avaliação foi utilizada uma ficha contendo informações como dados pessoais, antropométricos, questões sobre profilaxia ambiental, hábitos alimentares, hábitos cotidianos, uso de medicamentos e exacerbações da asma nos últimos três meses (apêndice 1), seguido da avaliação antropométrica.

4.4.1.2 Classificação da Gravidade da Asma

A classificação da gravidade da asma foi feita seguindo os critérios da GINA 2019¹. Os pacientes, em tratamento medicamentoso ofertado pelo Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS), em etapa quatro e cinco foram classificados como asma grave (AG), e pacientes em etapas um, dois e três, como asma leve ou moderada (ALM)

4.4.1.3 Classificação do Controle da Asma

A classificação do controle da asma foi feita através da aplicação do *Asthma Control Test* (ACT)²⁹, validado para uso no Brasil (anexo 1).

Devido à divergência na literatura⁴⁹, este trabalho adotou valores de pontuação maior ou igual à 22 no ACT para classificação de asma controlada (AC), e, para asma não controlada (ANC), pontuação menor que 22⁵⁰.

4.4.1.4 Espirometria

A avaliação da função pulmonar, foi realizada através do exame de espirometria, com espirômetro modelo CPFS/D (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, EUA), seguindo as diretrizes e recomendações da European Respiratory Society (ERS)⁵¹ e da American Thoracic Society (ATS)⁵¹.

A espirometria foi realizada em duas etapas: A primeira pré administração de broncodilatador (β_2 - Salbutamol), e a segunda 30 minutos após a administração de 400 μ g de β_2 .

Os parâmetros avaliados, em valores de porcentagem do previsto para cada indivíduo, foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF) e fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada (FEF_{25-75%}).

4.4.1.5 Coleta de Sangue

A primeira avaliação foi finalizada com a coleta de sangue (coletado 5ml de sangue em tubo seco) para análise dos níveis séricos de vit. D.

A análise dos níveis séricos de vit. D, foi feita através do método de quimioluminescência, com a utilização do kit LIAISON®.

A vit. D (25hidroxivitamina D) foi classificada em suficiente, para valores maiores ou iguais à 20ng/ml, e insuficiente para valores inferiores à 20ng/ml⁵².

4.4.2 Segunda Avaliação

Após um intervalo mínimo de três meses e máximo de seis meses, em estações do ano opostas a primeira avaliação, foi realizada a segunda avaliação, repetindo as mesmas etapas (Figura 4).

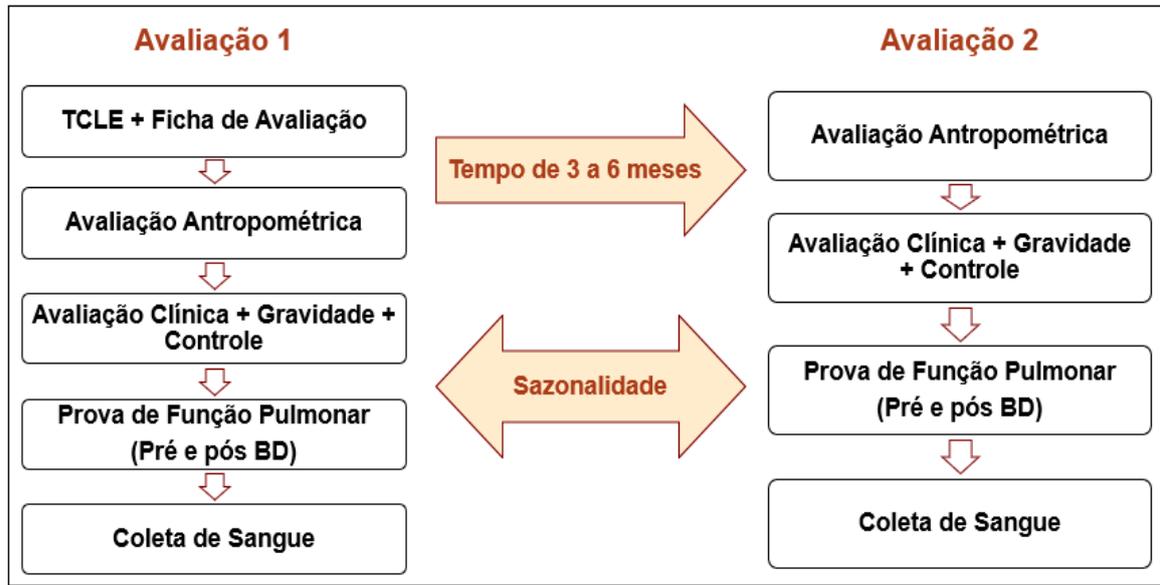


Figura 4: Sequência das avaliações realizadas no estudo.

4.5 Aspectos Legais

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), parecer nº 2.079.583 (Anexo 2). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - apêndice 2) foi assinado pelos responsáveis dos participantes e o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE - apêndice 3) assinado também, pelos adolescentes maiores de 14 anos.

4.6 Análise estatística

Os dados foram processados com o software SPSS, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Determinou-se a média, o desvio padrão, a mediana e os valores máximo e mínimo das variáveis quantitativas. As variáveis qualitativas são apresentadas em tabelas contendo as frequências relativa e absoluta.

A avaliação das associações entre as variáveis qualitativas foi feita através do Teste do Qui-quadrado. Como a vit. D e as idades não tinham distribuição normal houve a necessidade de transformação logarítmica.

Para comparação das médias de dois grupos pareados empregou-se o Teste t de Student pareado, e no caso de duas amostras independentes o Teste t de Student independente.

A análise de variância (General Linear Model), foi utilizada para comparação das médias de três ou mais grupos. A identificação das diferenças entre pares de médias foi feita através do Teste de Bonferroni.

Para avaliar a correlação entre a vit. D e a idade empregou-se o coeficiente de correlação de Pearson, e para a correlação entre a vit. D e os parâmetros da espirometria empregou-se o coeficiente de correlação de Spearman.

Determinou-se a prevalência e seu intervalo de confiança de 95% da asma não controlada e da insuficiência de vit. D pelo método exato. Para comparar as prevalências entre as duas avaliações empregou-se o Teste de McNemar.

Em todas as análises adotou-se o nível de significância de 0,05.

5. RESULTADOS

5.1 Grupo de estudo

No período do estudo, foram triados 252 indivíduos atendidos no HC da Unicamp, com diagnóstico de asma. Destes, 25 recusaram participar do estudo, 86 foram excluídos, segundo os critérios de exclusão e 27 perderam o seguimento (Figura 5)

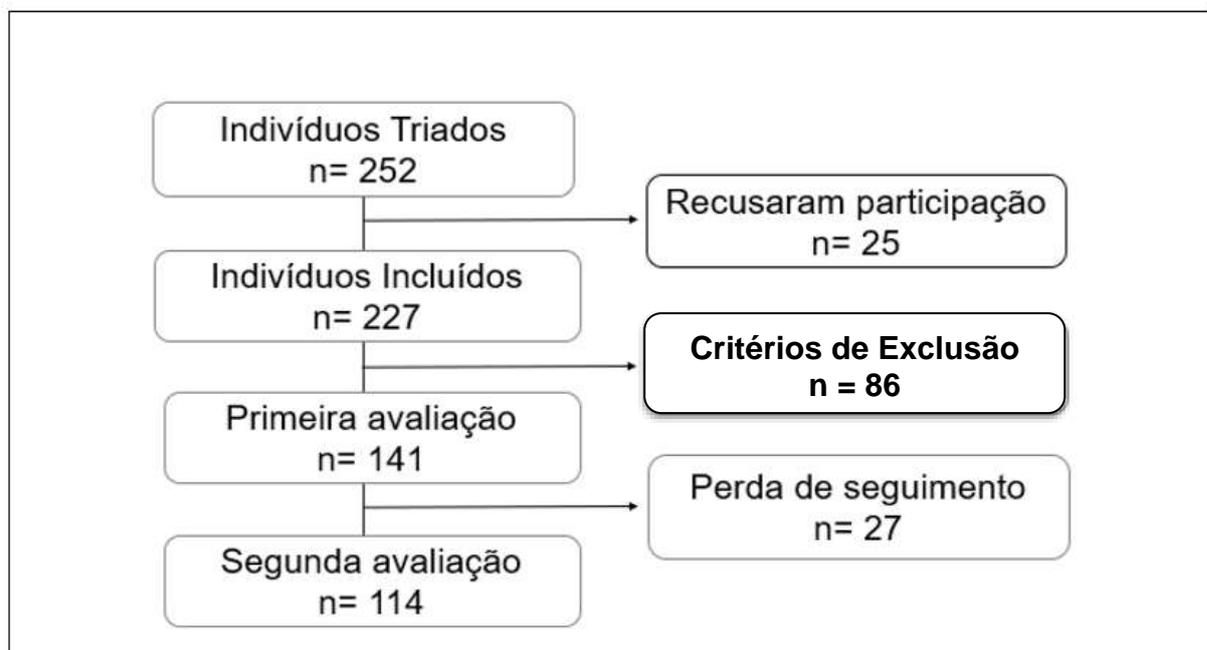


Figura 5. Fluxograma da seleção dos participantes

5.1.2 Caracterização do Grupo de Estudo

Na caracterização do grupo de estudo, descrita na tabela 2, foi observado que crianças com média de idade menor, apresentaram mais chances de ter ANC. Sendo a chance da asma não controlada maior no primeiro e no segundo quartil da idade quando comparado com ao terceiro e quarto quartil (o grupo de crianças mais velhas).

Tabela 2: Caracterização do grupo de estudo

	A1 (n = 141)		p	A2 (n = 114)		P
	AC	ANC		AC	ANC	
Idade (anos)	12,11±2,77 12,09 (7,27-17,94)	10,4±2,37 10,09 (7,01-15,84)	0,001 [£]	12,34±2,78 12,34 (7,54-18,44)	11,63±2,88 10,68 (7,53-18,09)	0,220 [£]
Quartis da Idade						
Q1	18 (51,4%)	17 (48,6%)		18 (66,7%)	9 (33,3%)	
Q2	21 (60,0%)	14 (40,0%)	0,007*	22 (73,3%)	8 (26,7%)	0,684*
Q3	28 (77,8%)	8 (22,2%)		23 (79,3%)	6 (20,7%)	
Q4	30 (85,7%)	5 (14,3%)		22 (78,6%)	6 (21,4%)	
Sexo						
Masculino	59 (69,4%)	26 (30,6%)	0,845*	52 (76,5%)	16 (23,5%)	0,569*
Feminino	38 (67,9%)	18 (32,1%)		33 (71,7%)	13 (28,3%)	
Cor da Pele						
Caucasoide	41 (61,2%)	26 (38,8%)		40 (75,5%)	13 (24,5%)	
Não Caucasoide	46 (74,2%)	16 (25,8%)	0,148*	38 (74,5%)	13 (25,5%)	0,936*
Não declarada	10 (83,3%)	2 (16,7%)		7 (70%)	3 (30%)	
Escolaridade do Responsável						
Fundamental	40 (69%)	18 (31%)		33 (67,3%)	16 (32,7%)	
Médio	45 (66,2%)	23 (33,8%)	0,578*	43 (79,6%)	11 (20,4%)	0,304*
Superior	12 (80%)	3 (20%)		9 (81,8%)	2 (18,2%)	

Média ± Desvio Padrão; Mediana (mínimo-máximo); N (%) – frequência absoluta e relativa; [£]Teste t de Student; *Probabilidade do teste Qui-quadrado; AC: Asma controlada; ANC: Asma não controlada; A1: avaliação 1; A2: Avaliação 2.

5.2 Vitamina D

5.2.1 Vitamina D X Controle e Gravidade da Asma

A prevalência de asma não controlada na A1 foi igual à 31,2% (IC: 23,97; 39,21), e 25,4% (IC: 18,09; 34,03) na A2 ($p=0,243$). Não houve diferença entre as prevalências da asma não controlada nas duas avaliações.

Quanto à insuficiência de vit. D, a prevalência foi 17,7% (IC: 12,08; 24,70), na A1, e 21,1% (IC: 14,31; 29,25) na A2 ($p=1,000$). Portanto, não foi observado diferença entre as prevalências de insuficiência de vit. D em relação aos grupos de AC e ANC. Assim como não houve diferença entre as médias de vit. D em relação aos mesmos grupos (tabela 3).

No entanto, o número de pacientes com vit. D insuficiente foi superior nos sujeitos com AG, em relação aos sujeitos classificados com ALM na A1 ($p= 0,015$ - Tabela 3).

Tabela 3: Controle e gravidade da asma em relação à classificação da vitamina D nas A1 e A2.

	A1		P	A2		P
	Vit.D Insuficiente	Vit. D Suficiente		Vit. D Insuficiente	Vit. D Suficiente	
ANC	7 (28,0%)	37 (31,9%)	0,703*	6 (25,0%)	23 (25,6%)	0,956*
AC	18 (72,0%)	79 (68,1%)		18 (75,0%)	67 (74,4%)	
AG	17 (26,2%)	48 (73,8%)	0,015*	16 (24,6%)	49 (75,4%)	0,283*
ALM	8 (10,5%)	68 (89,5%)		8 (16,3%)	41 (83,7%)	

*Probabilidade do Teste do Qui-quadrado; ANC: asma não controlada; AC: asma controlada; insuficiente: vitamina D < 20ng/ml; suficiente: vitamina D ≥ 20ng/ml; A1: avaliação 1; A2: Avaliação 2; AG: Asma grave; ALM: Asma leve e moderada.

Os resultados, apresentados na tabela 4, demonstraram não haver associação entre valores de vit. D e classificação do controle da asma em ambas avaliações. Já em relação à gravidade, foi observado que os sujeitos classificados como AG apresentaram média de vit. D inferior aos classificados como ALM na A1.

Tabela 4: Distribuição da vitamina D em relação ao controle (ACT) e gravidade (etapa GINA) da asma na A1 e A2.

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
AVALIAÇÃO 1								
ACT	ANC	44	26,14	6,53	16,00	25,05	45,20	0,802 [§]
	AC	97	25,98	7,14	11,10	25,70	51,70	
Etapa GINA	AG	65	24,55	6,3	11,10	24,70	45,20	0,013[£]
	ALM	76	27,30	7,23	16,00	25,70	51,70	
AVALIAÇÃO 2								
ACT	ANC	29	24,70	5,48	15,20	24,80	36,90	0,749 [§]
	AC	85	25,38	6,69	11,80	24,90	43,60	
Etapa GINA	AG	65	24,01	5,49	11,80	24,60	35,90	0,032 [£]
	ALM	49	26,78	7,17	16,00	25,60	43,60	

[§] Teste t de Student; [£] Probabilidade do Teste t de Student pareado; ANC: Asma não controlada; AC: Asma controlada; AG: Asma grave; ALM: Asma leve e moderada.

5.2.2 Vitamina D X Espirometria

Em relação aos dados de espirometria pré β_2 , observou-se uma fraca correlação positiva entre vit. D e VEF₁ nas duas avaliações (Figuras 6A e 6B) e com o FEF_{25%-75%} na A1 (Figura 6C).

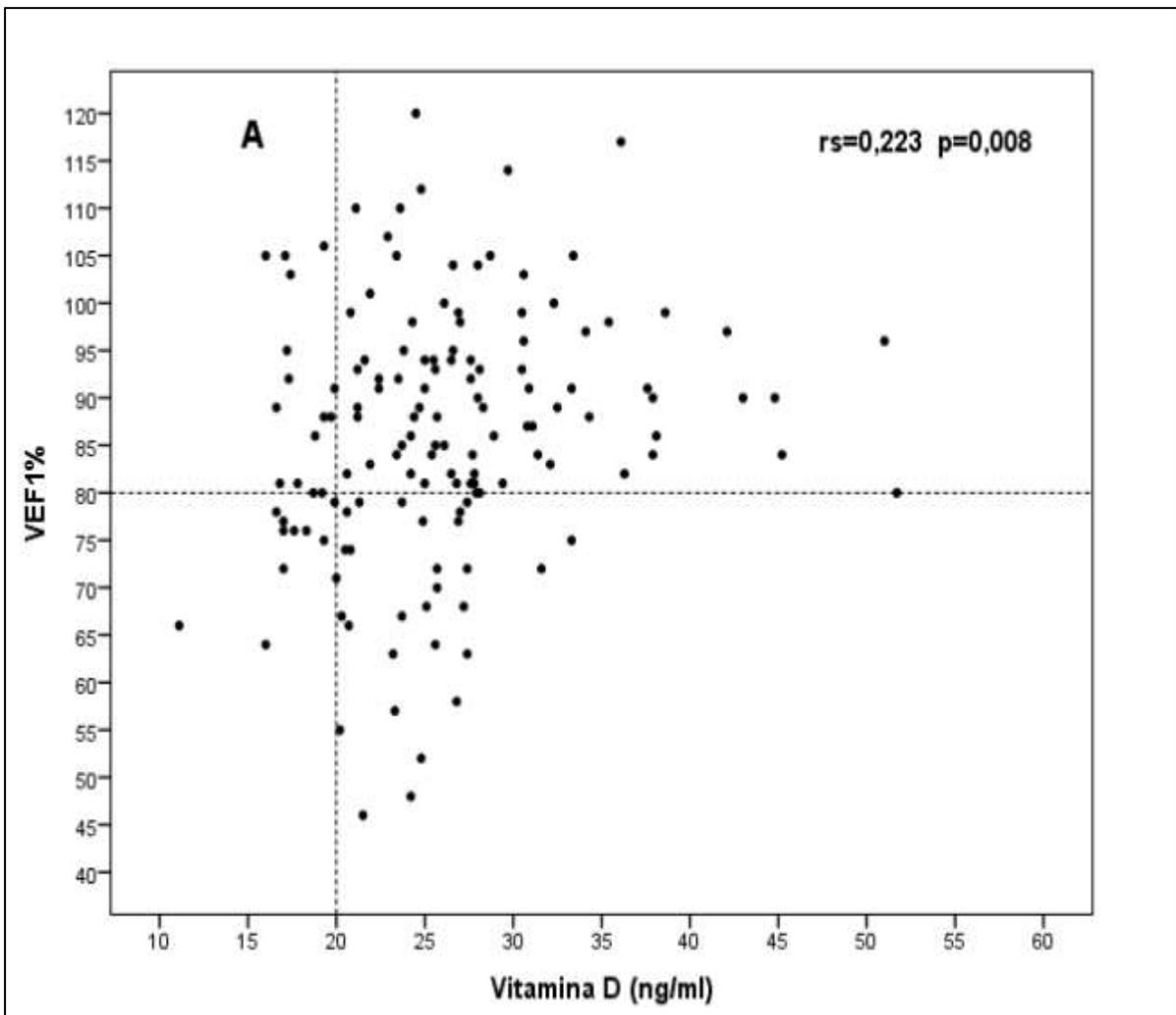


Figura 6A: Correlação positiva entre Vit. D e VEF₁ na A1

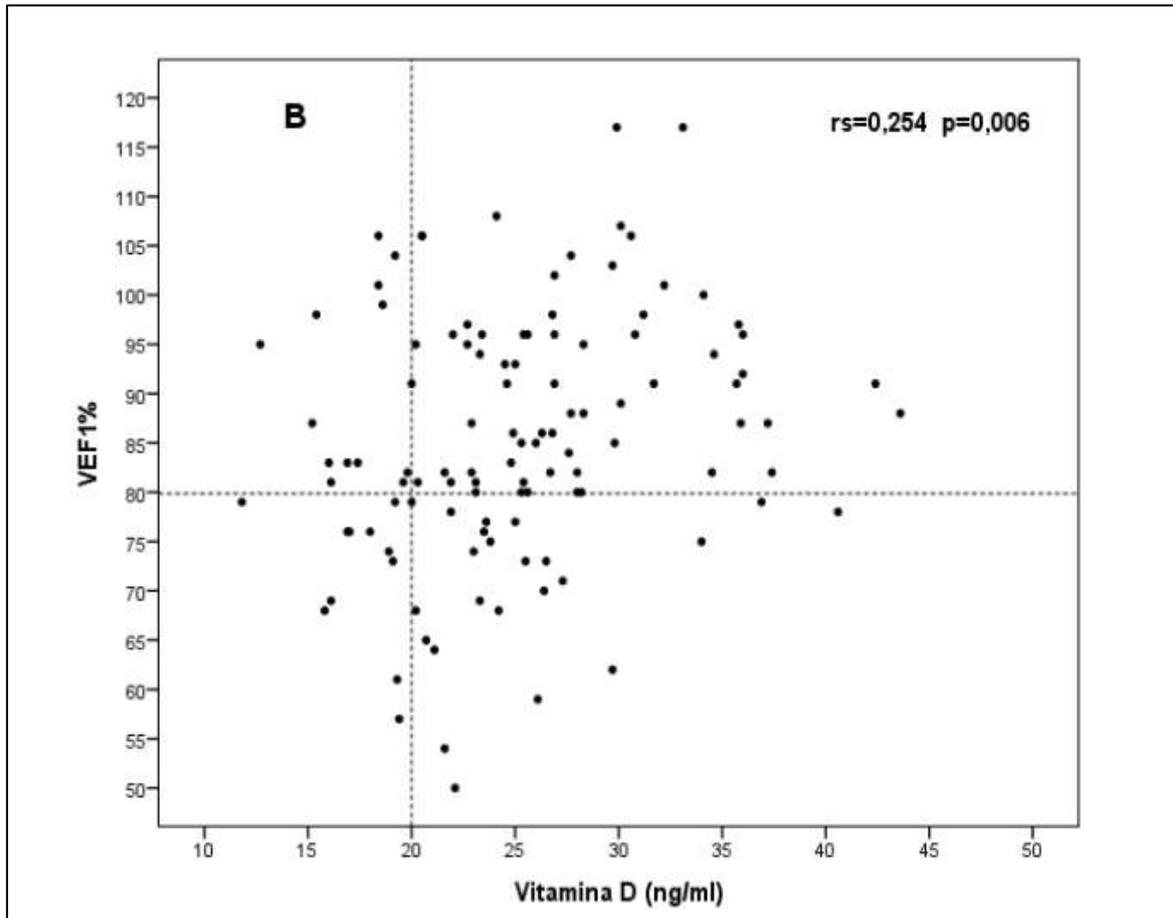


Figura 6B: Correlação positiva entre Vit. D e VEF₁ na A2

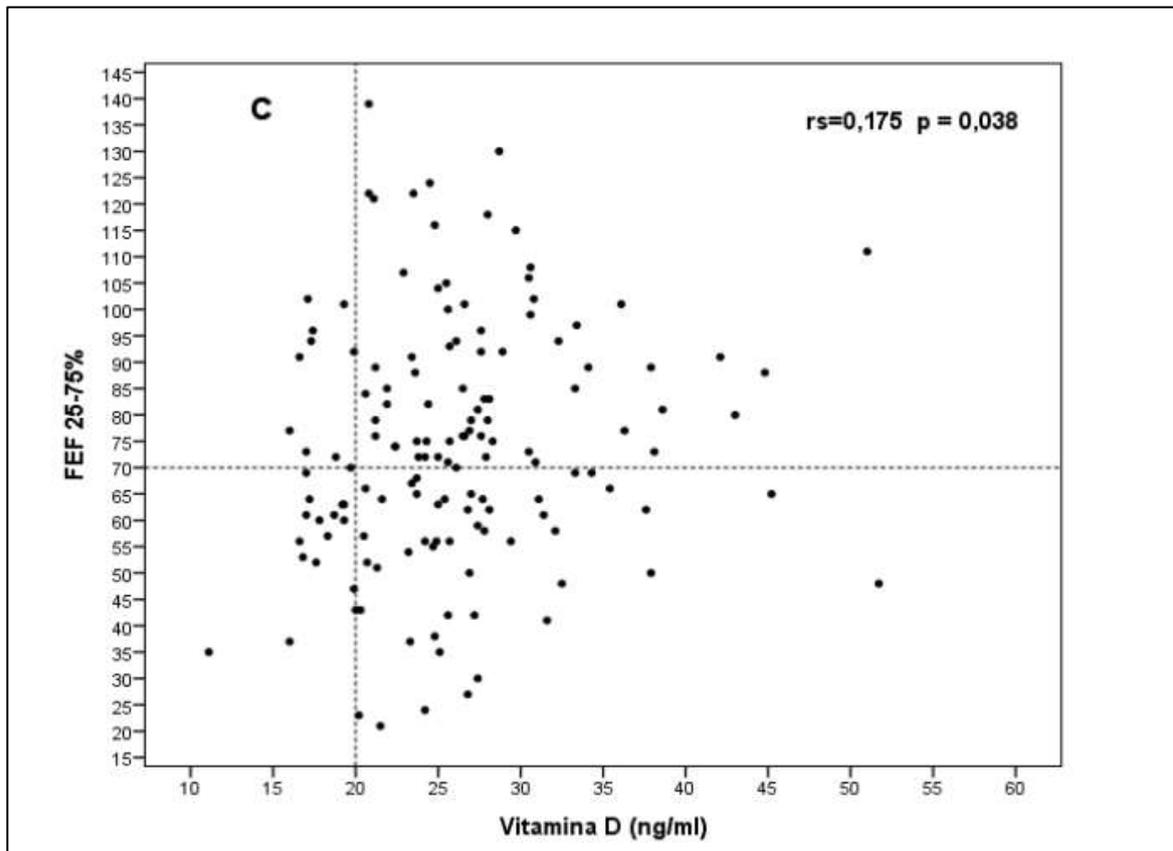


Figura 6C: Correlação positiva entre Vit. D e FEF_{25%-75%} na A1

5.2.3 Vitamina D X Variáveis de confundimento.

Chamamos de variáveis de confundimento: sexo, etnia, tempo de exposição ao sol, uso de protetor solar e época do ano da coleta da vit. D. Os resultados dessas variáveis em relação aos níveis séricos de vit. D estão expostos nas tabelas 5 e 6.

Em relação aos valores dos níveis séricos da vit. D, e as variáveis supracitadas, não foi observado correlação entre a idade dos participantes e os valores de vitamina D na A1 ($r = -0,067$; $p = 0,433$) e A2 ($r = -0,040$; $p = 0,672$).

Os sujeitos do sexo feminino apresentaram valores de vit. D mais baixos. As crianças e adolescentes que se expuseram ao sol por mais que 30 min, tiveram média de valores de vit. D maior.

Tabela 5: Distribuição da vitamina D em relação ao sexo, etnia, tempo de exposição ao sol, uso de protetor solar, estação do ano da coleta na A1.

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Sexo								
	Masculino	85	27,25	7,18	16,00	26,60	51,70	0,006 [§]
	Feminino	56	24,18	6,14	11,10	23,75	45,20	
Etnia								
	Caucasoide	67	25,82	7,82	11,10	24,70	51,70	0,779 [‡]
	Não caucasóide	62	26,21	6,20	16,00	26,35	44,80	
	Não declarada	12	26,28	5,51	19,20	25,25	38,60	
Tempo exposição ao sol								
	Não se expõe	19	25,93	5,62	17,00	26,50	37,60	0,003 ^{‡*}
	< 15	20	22,45	4,48	16,00	21,75	30,60	
	15 – 30	29	24,01	6,18	11,10	23,80	42,10	
	≥ 30	73	27,85	7,53	16,00	26,50	51,70	
Protetor								
	Sim	20	27,95	8,34	16,60	26,35	51,00	0,210 [§]
	Não	121	25,72	6,65	11,10	25,00	51,70	
Estação								
	O/I	79	26,20	7,32	11,10	25,50	51,70	0,872 [§]
	P/V	62	25,82	6,45	16,00	24,65	45,20	

[§] Teste t de Student; [‡] Análise de Variância; *30' # (<15' = 15 a 30') e não se expõe = (<15'; 15 a 30' e > 30').

Tabela 6: Distribuição da vitamina D em relação ao sexo, etnia, tempo de exposição ao sol, uso de protetor solar, estação do ano da coleta na A2.

		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Sexo	Masculino	68	27,02	6,55	12,70	26,35	43,60	<0,001 [§]
	Feminino	46	22,52	5,13	11,80	22,00	37,20	
Etnia	Caucasoide	53	24,85	7,21	11,80	24,10	42,40	0,510 [‡]
	Não caucasóide	51	25,71	5,51	17,40	24,80	43,60	
	Não declarada	10	24,47	6,36	12,70	27,35	30,80	
Tempo exposição ao sol	Não se expõe	16	26,56	5,47	16,90	25,45	36,00	0,005 ^{‡*}
	< 15	16	23,31	5,71	16,00	22,50	35,80	
	15 – 30	26	22,30	6,74	11,80	20,35	43,60	
	≥ 30	56	26,71	6,19	12,70	25,80	42,40	
Protetor	Sim	19	24,03	6,44	15,20	23,30	42,40	0,375 [§]
	Não	95	25,44	6,38	11,80	25,00	43,60	
Estação	O/I	54	25,17	6,55	15,20	24,95	43,60	0,951 [§]
	P/V	60	25,23	6,30	11,80	24,85	40,60	

[§] Teste t de Student; [‡] Análise de Variância; * >30' # 15 a 30'.

6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo feito com crianças brasileiras com o objetivo de verificar os níveis séricos de vit. D em relação ao controle e gravidade da asma.

O Brasil é o único país que engloba o trópico de capricórnio e a linha do equador, isso faz com que o nível de radiação UVB seja alto e constante em todas as estações do ano, portanto, é um país de clima predominantemente tropical⁵³.

Os resultados, observados nesta pesquisa sobre a distribuição da vit. D em relação ao tempo de exposição ao sol, uso de protetor solar e estação do ano, corroboram com a literatura, já bem definida, sobre essas variáveis, determinantes para os níveis de vit. D no organismo^{36,38,53}.

Espera-se uma diferença entre valores colhidos em diferentes épocas do ano, pois seus níveis séricos estão diretamente relacionados ao tempo de exposição solar e à incidência dos raios solares⁵², sendo que em países onde o inverno é muito rigoroso, a população quase não se expõe ao sol durante essa época, fato que está associado a queda dos níveis séricos de vit. D no organismo^{33,55,56}.

Na região sudeste onde foi realizado o estudo, o inverno não é rigoroso, o que permite a população se expor por maior tempo ao sol, mesmo no período de outono e inverno⁵³. Provavelmente por este fato, não encontramos diferença entre os valores dos níveis séricos de vit. D colhidos nas diversas estações do ano, como relatado por Hughes, *et al.*⁵⁷, em estudo multicêntrico realizado com crianças na Austrália, país com um clima semelhante ao brasileiro.

Os valores mais baixos dos níveis séricos de vit. D observados no sexo feminino neste estudo, podem estar relacionados com hábitos como a cultura de escassa exposição à luz solar e dieta pobre em vit. D, principalmente durante a adolescência^{58,59,60}.

Alquaiz⁵⁸, em seu estudo realizado na Arábia Saudita, com homens e mulheres de 35 a 75 anos, atribuiu os menores níveis séricos de vit. D ao sexo feminino, onde os hábitos religiosos e culturais determinam que a mulher deve permanecer coberta dos pés à cabeça, dificultando assim a exposição à luz solar⁵⁸.

Os valores de referência para classificação de insuficiência dos níveis séricos de vit. D ainda são controversos na literatura, falta um consenso³³, os valores diferem de país para país. Por exemplo: Em países onde o ponto de corte usado para definição de insuficiência de vit. D é $\leq 30\text{ng/ml}$, 52% a 77% da população é classificada com hipovitaminose, já em países onde o valor de corte é $\leq 20\text{ng/ml}$ essa porcentagem cai para 18% a 36%⁵⁰. A falta de consenso dificulta quantificar a real incidência da insuficiência de vit. D entre a população mundial⁵².

Em estudo realizado no Catar, com crianças de 2 a 14 anos, diagnosticadas com asma moderada e grave, Alansari e colaboradores⁶¹, avaliaram a suplementação de vit. D, para valores de níveis séricos $\leq 25\text{ng/ml}$. As crianças foram divididas em dois grupos: um para suplementação por via intramuscular e o outro grupo por via oral⁶¹.

Esses autores observaram que as crianças que tinham níveis séricos de vit. D entre 3 a 11ng/ml , quando suplementadas via intramuscular, apresentaram melhora nos primeiros três meses em relação ao número de exacerbações da doença e uma menor procura aos serviços de urgência⁶¹. Porém quando os níveis séricos de vit. D foram superiores a 21ng/ml , depois não houve diferença em relação ao número de exacerbações, independente da via de administração da vit. D, fato que levou os autores a questionarem, qual será o nível ótimo de vit. D para o controle da asma⁶¹.

No presente estudo, para a classificação de insuficiência de vit. D, foi usado, como referência, um valor $\leq 20\text{ng/ml}$ ⁵², e os resultados não apontaram diferenças entre as prevalências de insuficiência de vit. D em relação aos grupos de AC e ANC, assim como não

houve diferença entre as médias de vit. D em relação aos mesmos grupos. Podemos justificar nossos resultados com base nos achados de Alansari e colaboradores⁶¹, pois as médias dos níveis séricos de vit. D foram superiores à 21ng/ml nos dois grupos.

O ACT, utilizado neste estudo para classificar o controle da asma, é mais um instrumento de avaliação do controle da doença, dentre muitos outros. A maioria desses instrumentos de avaliação, são baseados no autorrelato do paciente, com respostas subjetivas, devido à diferentes níveis de percepção dos sintomas da asma^{30,49}, fato que pode levar a uma avaliação incorreta, uma classificação errônea e um tratamento inadequado que resultará em um pobre controle da doença⁶².

Holgate e colaboradores⁶², traz em sua revisão bibliográfica, estudos que avaliaram pacientes, com asma controlada segundo o ACT^{63,64,65}, e quando estes foram avaliados por outros instrumentos baseados na clínica e função pulmonar, demonstraram não apresentar controle adequado da doença⁶².

Voorend-van Bergen *et al.*⁵⁰, destacam que o valor de corte para classificação de controle da asma pelo ACT ($ACT \geq 19$), deve ser revisto, e, sugerem um valor mais alto para classificação de asma controlada⁴⁸. Embasado Voorend-van Bergen *et al.*⁵⁰, o valor de corte adotado foi ≥ 22 pontos.

Provavelmente os dados deste estudo, com relação ao controle da asma, divergem do de Gupta *et al.*³⁴, devido aos diferentes valores de corte adotados para classificação do controle segundo o ACT. Pois esses autores citados acima em pesquisa realizada com crianças inglesas 6 a 16 anos de idade, adotaram níveis de controle pelo ACT ≤ 19 pontos e consideraram insuficiência de e vit. D níveis séricos entre 20 a 30ng/ml, e, em seus resultados os pacientes com asma não controlada apresentaram baixos níveis de vit. D em comparação aos pacientes com asma controlada³⁴.

A gravidade da asma foi avaliada, segundo critérios da GINA 2019¹, e os resultados mostraram que o número de pacientes com vit. D insuficiente foi superior nos sujeitos com AG, em relação aos sujeitos classificados com ALM.

Em pesquisa multicêntrica americana, Brehm e colaboradores⁶⁶, estudaram a relação entre os níveis séricos de vit. D e exacerbações graves de asma em 1024 crianças, com idade de 7 a 10 anos. Verificaram que 35% dos participantes apresentavam insuficiência de vit. D (nível ≤ 30 ng/ml) associada à exacerbação mais graves da doença, com maior probabilidade de hospitalização e visitas aos serviços de urgência⁶⁶.

Crianças porto-riquenhas com e sem asma com idades entre 6 a 14 anos, também avaliadas, por Brehm e colaboradores⁵⁴, apresentaram deficiência de vit. D (< 30 ng/ml) como algo comum nos dois grupos (controle e asma), porém, no grupo de crianças com asma, a deficiência de vit. D foi associada com uma maior gravidade da doença e aumento dos episódios de exacerbação⁵⁴.

Santos *et al.*⁶⁷, em estudo sobre os polimorfismos do gene do receptor de vit. D, realizado com 77 crianças brasileiras de idade entre 7 a 14 anos, observou que a deficiência ou insuficiência de Vit. D (≤ 20 ng/ml) estava presente em 98% dos pacientes diagnosticados com asma⁶⁷.

Gupta *et al.*³⁴, relacionaram baixos níveis de vit. D em crianças com asma a alterações na função pulmonar, um difícil controle da doença, aumento das exacerbações e um elevado uso de medicações³⁴. Os autores atribuíram tais achados a provável ação que a vit. D, que melhora a resposta à corticoterapia³⁴.

Também no presente estudo, a avaliação da função pulmonar, através do exame de espirometria, demonstrou haver uma correlação positiva, entre os níveis séricos de vit. D e valores de VEF₁ e do FEF_{25%-75%}, O que pode ser explicado pelo fato da média dos níveis séricos de vit. D ser maior nas crianças com ALM do que nas com AG.

Em desenho muito semelhante a este trabalho⁵⁵, a avaliação dos níveis séricos de vit. D, mensurados nas diferentes estações do ano, em crianças turcas com idades entre 7 a 17 anos, diagnosticadas com asma, apontou uma correlação positiva dos níveis séricos de vit. D e valores de VEF₁, achado que indica que a vit. D possa possuir ação positiva nos mecanismos da doença⁵⁵.

A correlação positiva entre os níveis séricos de vit. D e a CVF, foi relatada, também, por Chinellato e colaboradores⁶⁸, em ensaio realizado com crianças italianas com asma. Resultados também descritos por Searing e colaboradores⁶⁹, destacam a mesma correlação positiva entre os níveis séricos de vit. D e a função pulmonar em estudo com crianças americanas diagnosticadas com asma⁶⁹, dados que evidenciam o papel da vit. D na função pulmonar.

Alguns autores destacam que os resultados, que associam os níveis séricos de vit. D e asma, provavelmente estão associados aos mecanismos celulares que a vit. D exerce no sistema imunológico e em alguns genes^{55,70}, sendo que as crianças parecem ter melhor resposta aos níveis séricos satisfatórios de vit. D do que os adultos^{34,70}.

Embora haja uma rica literatura científica de evidências epidemiológicas a respeito do prejuízo que os níveis séricos de vit. D podem causar na asma, quando insuficientes, ainda não está totalmente elucidado o papel da vit. D nesta doença^{33,71,72}. Existe uma carência de estudos que detalhem o papel da vit. D na asma, assim como a falta de protocolos para que sua suplementação em crianças seja feita de forma segura^{71,72}.

7. CONCLUSÃO

Não houve associação entre os níveis séricos de vit. D e o controle da asma.

Valores mais baixos dos níveis séricos de vit. D foram associados à pacientes classificados com asma grave.

Não houve associação entre sazonalidade, níveis séricos de vit. D e controle e gravidade da asma.

Os valores dos níveis séricos de vit. D estão relacionados com gravidade e função pulmonar na asma o que sugere o envolvimento da vit. D com a fisiopatogenia da doença.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Ainda há na literatura resultados muito conflitantes em relação a vit. D e sua atuação nos mecanismos para controle e gravidade da asma. Espera-se que estudos futuros tragam dados que possam definir com clareza quais os níveis ótimos de vit. D em crianças e adolescentes e seu o papel na asma.

9. REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019. Available from: www.ginaasthma.org
2. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2226-35.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available from: www.ginaasthma.org
4. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):163-168.
5. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet.* 2018; 39:783-800. 2.
6. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009; 64 (6): 476-483.
7. Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):30-35.
8. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73-85.
9. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da Asma – 2012. *J Bras Pneumol.* 2012; v.38, Suplemento 1 p. S1- S46.
10. Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Trends in asthma mortality in the 0- to 4-year and 5- to 34-year age groups in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):24-31.
11. Gupta A, Bhat G, Pianosi P. What is new in the menegement of childhood asthma? *The Indian Journalof Pediatrics.* 2018; 85(9): 773-781.
12. Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. O impacto da genética na asma infantil. *J. Pediatr. (Rio J).* 2008; 84(4): S68-S75.

13. Gray L, Peat JK, Belousova E, Xuan W, Woolcock AJ. Family patterns of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness: an epidemiological study. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30(3): 393-399.
14. Oliveira MA. Epidemiologia da asma: é necessário ampliar nossos conceitos. *J Bras Pneumol*. 2018; 44(5): 341-342.
15. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018; 391:350–400.
16. Pawankar R. Current perspectives on airway inflammation and remodelling in asthma and allergic rhinitis. *Braz J Allergy Immunol*. 2013; Vol. 1. No. 5.
17. Henderson J, Granell R, Sterne J. The search for new asthma phenotypes. *Arch Dis Child*. 2009; 94:333–336.
18. Russell RJ & Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clinical Science*. 2017; 131(14): 1723–1735.
19. Pinto AM, Todo-bom A. A intervenção da célula epitelial na asma. *Rev Port Pneumol*. 2009; 15(3): 461-472.
20. 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.
21. Samitas K, Delimpoura V, Zervas E, Gaga M. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *Eur Respir Rev*. 2015; 24(138): 594-601.
22. Gomes ELFD, Costa D. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma. *World J Clin Cases*. 2015; 3(3): 301-309.
23. Mulholland A, Ainsworth A, Pillarisetti N. Tools in Asthma Evaluation and Management: When and How to Use Them? *Indian J Pediatr*. 2018; 85(8): 651-657.
24. Weinberger M. Dysfunctional breathing in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2017; 106:1898–1899.
25. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev*. 2016; 25:287–294.
26. Anandi S, Tullu MS, Lahiri K. Evaluation of symptoms & spirometry in children treated for asthma. *Indian J Med Res*. 2016; 144(1): 124-127.
27. Verini M, Peroni DG, Rossi N, et al. Avaliação funcional de crianças asmáticas alérgicas assintomáticas. *Alergia Asma Proc*. 2006; 27: 359-364.

28. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. O VEF₁ está associado ao risco de ataques de asma em uma população pediátrica. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 61-67.
29. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, Júnior ADO, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: validation for use in Brazil. *J. Bras. Pneumol*. 2010; 36(2): 159–166.
30. Caminati M, Camme C, Dama A, et al. What lies beyond Asthma Control Test: Suggestions for clinical practice. *Journal of Asthma* 2016; 0(0): 1-4.
31. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32:545-554.
32. Aroni R, Goeman D, Stewart K, Thien F, Sawyer S, Abramson M, Douglass J. Enhancing validity: what counts as an asthma attack? *J Asthma* 2004; 41:729-737.
33. Szymczak I, Pawliczak R. Can vitamin D help in achieving asthma control? Vitamin D “revisited”: an updated insight. *Adv Respir Med*. 2018; 86: 103-109
34. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodelling in children with asthma. *Am J Respir Crit. Care Med*. 2011; 184:1342–1349.
35. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy resistant asthma. *Thorax*. 2014; 69:508–515.
36. Sociedade Brasileira de Pediatria. Deficiência de Vitamina D em crianças e adolescentes. Documentos Científicos, Departamentos Científicos. 2014.
37. Castro LCG. O Sistema Endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011; 55/8.
38. Khan S, Mai XM, Chen Y. The Link Between Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Lung Function in General and Asthmatic Children. *Pediatr Allerg, Immunol and Pulmonol*. 2014;27(2).
39. Ribeiro C, Tavares B, Luís AS. Vitamina D e asma brônquica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2013;21(2):81-89.
40. Mirzakhani et al. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? Author manuscript. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(1): 114-125.
41. Stenberg Hammar et al. Subnormal levels of vitamin D are associated with acute wheeze in young children. *Foudation Acta Paediatrica*. 2014; 103: 856-861.

42. Parr CL, Magnus MC, Karlstad Ø, et al. Vitamin A and D intake in pregnancy, infant supplementation, and asthma development: the Norwegian Mother and Child Cohort. *Am J Clin Nutr* 2018; 107:789–798.
43. Bossé Y, Maghni K, Hudson TJ. $1\alpha, 25$ -Dihydroxy-Vitamin D₃ stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodelling processes. *Physiol Genomics*. 2007; 29: 161-168.
44. Maalmi H *et al.* The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study. *Journal of Asthma and allergy*. 2012; 5: 11-19.
45. Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm. Res*. 2014; 63:803–819.
46. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 1449 -1461.
47. Handsdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF- κ B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol* 2010; 184: 965 -974.
48. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 9.
49. Pedersen S. Asthma control in children: Is it important and can we measure it? *Paediatric Respiratory Reviews*. 2016; 17: 36-38.
50. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Landstra AM, *et al.* Monitoring Childhood asthma: web-based diaries and the asthma control test. *J Allergy Clin Immunol*. 2013.
51. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1): 59-99.
52. Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para diagnóstico, tratamento e prevenção. Departamento Científico de Endocrinologia. Dez. 2016; 1.
53. Mendes MM, Hart KH, Botelho PB, Lanham-New SA. Vitamin D status in the tropics: Is sunlight exposure the main determinant? *Nutrition Bulletin*. 2018; 43, 428–434.

54. Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, *et al.* Vitamin D Insufficiency and severe Asthma Exacerbation in Puerto Rican Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2012; Vol 186.
55. Batmaz SB, Arikoglu T, Tamer L, *et al.* Seasonal variation of asthma control, lung function tests and allergic inflammation in relation to vitamin D levels: a prospective annual study. *Adv Dermatol Allergol* 2018; XXXV (1): 99-105.
56. Denlinger LC, King TS, Cardet JC, *et al.* Vitamin D Supplementation and the risk of Colds in Patients with asthma. *American journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2016; V. 193 (6).
57. Hughes AM, Lucas, RM1, Ponsonby AL, *et al.* The role of latitude, ultraviolet radiation exposure and vitamin D in childhood asthma and hayfever: an Australian multicenter study. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2010; 22 (2011): 327–333.
58. Alquaiz AM, Kazi A, Fouda M, *et al.* Age and gender differences in the prevalence and correlates of vitamin D deficiency. *Archives of Osteoporosis.* 2018; 13: 4.
59. Moore C, Murphy M, Keast D, *et al.* Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 980-983.
60. Cashman KD. Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgrad Med J* 2007; 83:230-235.
61. Alansari K, Davidson BL, Yousef KI, *et al.* Rapid vs Maintenance vitamin D supplementation in deficient children with asthma to prevent exacerbations. *CHEST* 2017; 152 (3): 527-536.
62. Holgate ST, Price D, Valovirta E. Asthma out of control? A structured review of recent patient surveys. *BMC Pulm Med* 2006; 6 (Suppl 1): S2.
63. Price D, Ryan D, Pearce L, Bawden R, Freeman D, Thomas M, Robson L: The burden of paediatric asthma is higher than health professionals think: results from the Asthma In Real Life (AIR) study. *Prim Care Respir J.* 2002, 11:30-33.
64. Haughney J, Barnes G, Partridge M, Cleland J: The Living & Breathing Study: a study of patients' views of asthma and its treatment. *Prim Care Respir J.* 2004; 13:28-35.
65. Hyland ME, Stahl E: Asthma treatment needs: a comparison of patients' and health care professionals' perceptions. *Clin Ther.* 2004; 26:2141-2152.
66. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, *et al.* Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:52 -58.

67. Santos HLBS, Silva SS, Paula E, *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): 268-274.
68. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, *et al.* Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian Children. *J Pediatr* 2011; 158: 437-441.
69. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, *et al.* Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy clin Immunol* 2010; 125: 995-1000.
70. Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, *et al.* Association Between Severe Vitamin D Deficiency, Lung Function and Asthma Control. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(4): 186-191.
71. Stefanidis C, *et al.* Vitamin D for secondary prevention of acute wheeze attacks in preschool and school-age children. *Thorax.* 2019; 0: 1-9.
72. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in Asthma, mechanisms of action and considerations for clinical trials. *CHEST.* 2018; 153 (5): 1229-1239.

10. APÊNDICE

10.1 Apêndice 1 - Ficha de Avaliação

Ficha de Avaliação.

Correlação da vitamina D no controle da asma atópica e função pulmonar em crianças e adolescentes.

Ambulatório de Pneumologia Pediátrica - Hospital de Clínicas da UNICAMP.

1ª Avaliação: ___/___/___

- Identificação -

Nome: _____ Idade: _____ HC: _____

Data da primeira consulta no HC: ___/___/___

Data de Nascimento: ___/___/___ Sexo: ()M ()F

Etnia: ()Branco ()Negro ()Amarelo ()Pardo ()Não declarado

Peso: _____ kg Altura: _____ cm IMC: _____ kg/cm²

Cidade: _____ Procedência: ()Rural ()Urbana

Nome do responsável: _____ Telefone: _____

Escolaridade do responsável: ()Sem escolaridade ()Ensino fundamental incompleto

()Ensino fundamental completo ()Ensino médio incompleto ()Ensino médio completo

()Graduação incompleta ()Graduação completa ()Pós-graduação

Renda familiar mensal: R\$ _____ Quantas pessoas usam essa renda: ___ Percapta: ___

- Antecedentes Materno -

Fumou durante a gestação? ()S ()N Período: _____

Conviveu com algum tabagista durante a gestação? ()S ()N Período: _____

Intercorrência Pré Natal: ()S ()N Se sim: ()ITU ()HAS ()Pré eclâmpsia

()Eclâmpsia ()Outras _____

Suplementou Vit. D pré natal? ()S ()N ()Outros Polivitamínicos

Especificar: _____

Tipo de Parto: ()Cesárea ()Normal ()Fórceps ()Não consta

- Antecedentes Pessoais -

IG: ___ semanas ___ dias Peso nascimento: _____ g

Intercorrência peri natal: ()S ()N _____

Intercorrências pós natal: ()S ()N Se sim: ()Aspiração de mecônio ()Doença MH ()TTRN

()Apnéia neonatal ()outras: _____

Malformação pulmonar: ()S ()N Especificar: _____

Amamentação: ()S ()N Tempo: _____

Suplementou Vit. D no primeiro ano de vida?

()S ()N ()Outros polivitamínicos Especificar: _____

Idade do primeiro episódio de Chiado: _____

Vacinação: ()Atualizado ()Não atualizada Qual falta? _____

- Antecedentes familiares -

Pai apresenta atopia? ()S ()N ()Não tem contato com pai

Tipo: ()Asma ()Rinite ()Conjuntivie ()Dermatite atópica

Mãe apresenta atopia? ()S ()N

Tipo: ()Asma ()Rinite ()Conjuntivie ()Dermatite atópica

Irmãos apresentam atopia? ()S ()N () Não tem irmãos

Tipo: ()Asma ()Rinite ()Conjuntivite ()Dermatite atópica

Algum tabagista em casa? ()S ()N _____

Cuidador tabagista? ()S ()N **Há quantos meses tem contato com tabaco?** _____

- Medicamentos -

Faz uso de Corticoide inalatório ()S ()N

Nome: _____ Dose: _____ Frequência _____ Data de Início _____ atual _____

Faz uso de Corticoide intranasal ()S ()N

Nome: _____ Dose: _____ Frequência _____ Data de Início _____ atual _____

Faz uso de broncodilatador ()S ()N

Nome: _____ Dose: _____ Frequência _____ Data de Início _____ atual _____

Faz uso de Antileucotrienos ()S ()N Tempo de uso _____

()Singulair Sache ()Singulair 4mg ()Montelucaste 5mg ()Montelucaste 10mg

()Piemonte 4mg

Toma polivitaminico no momento? ()S ()N Especifique: _____

➤ **Quantas vezes na semana esquece de usar a medicação?** _____

- Fatores desencadeantes das crises -

Bolor ()S ()N () Não consta

Pó ()S ()N () Não consta

Mudança de temperatura ()S ()N () Não consta

Alimento ()S ()N () Não consta Especificar _____

IVAS viral ()S ()N () Não consta

Vômitos ()S ()N () Não consta

Engasgos ()S ()N () Não consta

Medicamentos ()S ()N () Não consta Especificar _____

Choro ou risada ()S ()N () Não consta

Esforço físico ()S ()N () Não consta

Emocional ()S ()N () Não consta

- Ambiente Familiar -

Tem animal de estimação? ()cachorro ()gato ()outros _____

Tem cortina em casa? ()S ()N local: _____

Tem pelúcias? ()S ()N Especifique: _____

Que tipo de produtos de limpeza usa? _____

Com que frequência a casa é Limpa? _____

A casa costuma ficar fechada ou aberta? _____

- Frequência e intensidade das crises -

1. Crise/chiado nas últimas 4 semanas? ()S ()N n° ____x

Procurou o pronto-socorro? ()S ()N n° ____x

Internação? ()S ()N Data da internação: _____

Medicação de resgate (inalação com β_2 ou uso de Aerolin) ()S ()N

2. Crise/chiado nos últimos 3 meses? ? ()S ()N n° ____x

Procurou o pronto-socorro? ()S ()N n° ____x

Internação? ()S ()N Data da internação: _____

Medicação de resgate (inalação com β_2 ou uso de Aerolin) ()S ()N

3. Crise/Chiado no último ano? ()S ()N n° ____x

Procurou o pronto-socorro? ()S ()N n° ____x

Internação? ()S ()N Data da internação: _____

Medicação de resgate (inalação com β_2 ou uso de Aerolin) ()S ()N

- Alimentos fonte de Vit. D -S N**- Hábitos cotidianos -****Expõe-se ao sol?** S N**Se sim:** 1x semana 2x semana 3x semana + 3x semana Todos os dias<15 min 15 a 30 min >30 minAntes das 11h Entre 11h e 15h Após às 15h**Faz uso de protetor solar?** S N Fator _____1x dia 2x dia 3x dia + 3X dia**Pratica atividade física ao ar livre?** S N1x semana 2x semana 3x semana + 3x semana Todos os dias<15 min 15 a 30 min > 30 minAntes das 11h Entre 11h e 15h Após às 15h**Resultados dosagem de Vit. D - 1,5 (OH)₂ D:** 1ª coleta _____ Data: ____/____/____

Dados coletados por:

2ª Avaliação: ___/___/___

- Medicamentos –

Corticoide inalatório ()S ()N

Nome: _____ Dose: _____ Frequência _____

Corticoide intranasal ()S ()N

Nome: _____ Dose: _____ Frequência _____

Broncodilatador ()S ()N

Nome: _____ Dose: _____ Frequência _____

Antileucotrienos ()S ()N Tempo de uso _____

()Singulair Satche ()Singulair 4mg ()Montelucaste 5mg ()Montelucaste 10mg ()Piemonte 4mg

➤ **Está tomando polivitamínico no momento?** ()S ()N Especifique: _____

- Frequência e intensidade das crises -

1. Crise/chiado nas últimas 4 semanas? ()S ()N n° ____x

Procurou o pronto-socorro? ()S ()N n° ____x

Internação? ()S ()N Data da internação: _____

Medicação de resgate (inalação com β_2 ou uso de Aerolin) ()S ()N

2. Crise/chiado nos últimos 3 meses? ? ()S ()N n° ____x

Procurou o pronto-socorro? ()S ()N n° ____x

Internação? ()S ()N Data da internação: _____

Medicação de resgate (inalação com β_2 ou uso de Aerolin) ()S ()N

3. Crise/Chiado nos últimos 6 meses ()S ()N n° ____

Procurou o pronto-socorro? ()S ()N n° ____x

Internação? ()S ()N Data da internação: _____

Medicação de resgate (inalação com β_2 ou uso de Aerolin) ()S ()N

Resultados dosagem de Vit. D - 1,5 (OH)₂ D: 2ª coleta _____ Data ___/___/___

Dados coletados por:

10.2 Apêndice 2 - Termo de Consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Correlação da vitamina D no controle da asma atópica e função pulmonar em crianças e adolescentes.

Ana Paula Gaban Malheiro

Número do CAAE: 65589416.1.0000.5404

Você e seu filho(a) estão sendo convidados a participar como voluntários de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e seu filho(a) e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, um problema brasileiro de saúde pública, uma das principais causas de morbidade na faixa etária pediátrica e a quarta causa de hospitalização. O nível de vitamina D no organismo também pode influenciar o processo da doença pulmonar. Sabendo a importância do controle da asma para a diminuição de morbidades relacionadas à doença, e na relação que os níveis de vitamina D podem ter nesse controle, propõe-se esse estudo com o objetivo de avaliar a correlação da vitamina D com o controle da asma atópica em crianças e adolescentes.

Procedimentos: Participando do estudo, você permitirá que a pesquisadora tenha acesso as informações contidas no prontuário médico do seu filho(a) para coletar alguns dados necessários à pesquisa, como por exemplo: nome e idade, diagnóstico médico. Seu filho(a) será avaliado 2 vezes, 1 durante outono ou inverno, e a 2 durante a primavera ou verão.

Será aplicado o questionário de Teste de Controle da Asma (ACT), para classificar os participantes segundo o nível de controle da doença em asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada. Seguido pela aplicação de Questionário para Adesão ao Tratamento da Asma e hábitos alimentares e realizada a espirometria e a coleta de sangue para avaliação de níveis séricos de vitamina D.

Desconfortos e riscos: A participação neste estudo apresenta o risco relacionado à punção para coleta de sangue, que pode gerar um desconforto durante a coleta e possibilidade de hematoma na região da coleta.

Benefícios: A pesquisa contribuirá com o conhecimento gerado, visando alternativas efetivas para intervenções no futuro para melhorar o tratamento clínico do controle da asma.

Ressarcimento e Indenização: A coleta de dados será realizada durante o período de consulta de rotina da criança, portanto não haverá ressarcimento de despesas como:

transporte, alimentação diária, etc. Você terá a garantia ao direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

Sigilo e privacidade: Você tem a garantia de que sua identidade e de seu filho(a) serão mantidas em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome e de seu filho(a) não serão citados. Os resultados de seu filho(a) serão incluídos no prontuário médico.

Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Ana Paula Gaban Malheiro, Fisioterapeuta do hospital de clínicas da Unicamp e Dra. Adyléia A. Dalbo C. Toro, médica orientadora, pelo endereço: Rua Tessália Vieira De Camargo- Cidade Universitária "Zeferino Vaz"- Campinas -SP, telefone: (19) 35218983 ou pelo email: anagaban@hc.unicamp.com.br

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 35218936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido: Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante: _____

Data: ____/____/____

—
(Nome e assinatura do responsável)

Responsabilidade do Pesquisador: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data: ____/____/____

(Assinatura do pesquisador)

10.3 Apêndice 3 - Termo de assentimento livre e esclarecido

TERMO DE ASSENTIMENTO
Para Ética em Pesquisas com Seres Humanos
**Correlação da vitamina D no controle da asma atópica e função pulmonar em
crianças e adolescentes.**
Ana Paula Gaban Malheiro
Número do CAAE: 65589416.1.0000.5404

Você está sendo convidado para participar da pesquisa Correlação da vitamina D no controle da asma atópica e função pulmonar em crianças e adolescentes para a Universidade Estadual de Campinas - Unicamp.

Seus pais permitiram que você participe.

- Queremos saber com essa pesquisa se a vitamina D, presente no nosso corpo, ajuda ou não a melhorar a asma. E para esse estudo, precisamos saber se a vitamina D está em quantidade boa ou está faltando. Vamos comparar o quanto de vitamina D tem no corpo e se isso está fazendo diferença na melhora ou não da asma.
- Para estudar a vitamina D, precisamos fazer essa avaliação nos períodos de primavera/ verão e outono/inverno, porque fica diferente no calor e no frio, e precisamos comparar a diferença no calor e no frio, e assim saber se a vitamina D ajuda a melhorar a asma ou não.

Asma: doença inflamatória crônica das vias aéreas, uma das principais em crianças, muitas vezes motivo de hospitalização. Classificada em asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, seu controle expressa a intensidade com que as manifestações da asma estão suprimidas pelo tratamento. A gravidade refere-se à quantidade de medicamento necessário para atingir o controle.
A prevenção de riscos futuros inclui reduzir a instabilidade da asma, suas exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos ao tratamento.

- As crianças voluntárias que irão participar dessa pesquisa têm de 7 a 18 anos de idade.

Você não precisa participar da pesquisa **se não quiser**, é um **direito** seu, e não terá nenhum problema se você desistir.

- Esta pesquisa será feita no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas e as crianças participarão das seguintes etapas:

ETAPAS	PROCEDIMENTOS
Etapa 1	Perguntas sobre a asma (questionário de controle da asma)
Etapa 2	Perguntas sobre sua rotina, como por exemplo, quais remédios toma, o que gosta de comer, se faz algum esporte.
Etapa 3	Espirometria e exame de sangue.

- Para isso, será usado/a:

Dois questionários, um computador para fazer o exame de espirometria uma seringa e uma agulha para o exame de sangue. O uso dos materiais/medicamentos é considerado seguro, mas é possível ocorrer riscos:

RISCOS	EFEITOS
Risco relacionado à punção para coleta de sangue.	Desconforto durante a coleta e possibilidade de hematoma na região da coleta.

- Caso alguma coisa dê errado, você (e seus pais) podem nos procurar pelo telefone:

Ana Paula Gaban Malheiro
 Dra. Adyléia A. Dalbo C. Toro
 Telefone: (19) 35218983

- Mas há coisas boas que podem acontecer, como:

A pesquisa poderá contribuir com o conhecimento gerado, podendo ajudar a melhorar o tratamento das crianças com asma.

- Você vai fazer a pesquisa no dia em que vier fazer sua consulta de rotina, e seus pais ou responsáveis, não terão despesas extras.
- Nós garantimos que ninguém saberá que você está participando da pesquisa, para que você se sinta à vontade e nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Tudo será mantido em segredo e só a Ana Paula G. Malheiro e a Dra. Adyléia D. C. Toro saberão destas informações e elas as guardará em um local seguro.
- Os resultados desta pesquisa serão publicados em revistas e jornais importantes para que outros pesquisadores possam saber o que fizemos, mas sem colocar o seu nome ou o nome das crianças que participaram da pesquisa.
- E, se você tiver alguma dúvida, você pode perguntar para a pesquisador/a, Ana Paula G. Malheiro e Dra. Adyléia D. C. Toro.
- Se você não quiser assinar logo, você pode levar este documento para casa, conversar com os seus pais e trazer na próxima vez que vier ao Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.
- Seus pais também assinarão um termo parecido com ele, e eles serão esclarecidos de tudo o que irá acontecer com você.

Muito obrigado(a)!

(Local e Data)

Assinatura do Pesquisador(a)

Assinatura da Criança

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1 - ASTHMA CONTROL TEST (ACT)

1) Durante o último mês, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?

- 1) O tempo todo
- 2) Quase o tempo todo
- 3) Algumas vezes
- 4) De vez em quando
- 5) Nunca

2) Durante o último mês, com que frequência você teve falta de ar?

- 1) Mais de uma vez por dia
- 2) Uma vez por dia
- 3) 3 a 6 vezes por semana
- 4) Uma ou duas vezes por semana
- 5) Nunca

3) Durante o último mês, com que frequência seus sintomas de asma (tosse, falta de ar, chiado, aperto ou dor no peito) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?

- 1) 4 ou mais noites por semana
- 2) 2 ou 3 noites por semana
- 3) Uma vez por semana
- 4) Uma ou duas vezes
- e) Nunca

4) Durante o último mês, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?

- 1) 3 ou mais vezes por dia
- 2) 1 ou 2 vezes por dia
- 3) 2 ou 3 vezes por semana
- 4) Uma vez por semana ou menos
- 5) Nunca

5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante o último mês?

- 1) Não controlada
- 2) Mal controlada
- 3) Um pouco controlada
- 4) Bem controlada
- 5) Totalmente controlada

11.2 Anexo 2 - Parecer do comitê de ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação da vitamina D no controle da asma atópica e função pulmonar em crianças e adolescentes.

Pesquisador: ANA PAULA GABAN MALHEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65589416.1.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.079.583

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_838714.pdf	22/05/2017 10:55:12		Aceito
Outros	Carta_CEP.pdf	25/04/2017 23:49:23	ANA PAULA GABAN MALHEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FINAL.pdf	25/04/2017 23:44:44	ANA PAULA GABAN MALHEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_FINAL.pdf	25/04/2017 23:44:12	ANA PAULA GABAN MALHEIRO	Aceito
Outros	ident.jpg	09/03/2017 21:46:12	ANA PAULA GABAN MALHEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	09/03/2017 21:44:42	ANA PAULA GABAN MALHEIRO	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	09/03/2017 21:44:00	ANA PAULA GABAN MALHEIRO	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	09/12/2016 20:36:03	ANA PAULA GABAN MALHEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 24 de Maio de 2017