



# Vitamina D e sua associação com níveis de eosinófilos e IgE em crianças com asma

Claudio Luiz Castro Gomes de Amorim<sup>1,2</sup>, Joice Mara de Oliveira<sup>2,3</sup>,  
Antenor Rodrigues<sup>2,4</sup>, Karina Couto Furlanetto<sup>2,3</sup>, Fabio Pitta<sup>1,2</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
2. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
3. Centro de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade Pitágoras-Universidade Norte do Paraná – UNOPAR – Londrina (PR) Brasil.
4. Rehabilitation Aimed at Muscle Performance–RAMP–University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

## RESUMO

A associação entre níveis de vitamina D, eosinófilos e IgE foi analisada transversalmente em 26 crianças (6-12 anos) com asma na cidade de Londrina (PR). Foram observadas correlações moderadas dos níveis de vitamina D com idade ( $r = -0,51$ ) e eosinofilia ( $r = -0,49$ ), mas não com IgE ( $r = -0,12$ ). Ao separar a amostra pelo ponto de corte obtido com a mediana dos níveis de vitamina D ( $<$  ou  $\geq 24$  ng/mL), valores mais altos de idade, eosinófilos e IgE ocorreram no grupo abaixo desse ponto. Pelo que sabemos, este estudo exploratório é o primeiro a mostrar uma associação entre níveis baixos de vitamina D e eosinofilia mais acentuada em crianças asmáticas no Brasil.

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

A inflamação via linfócitos Th2 é o perfil mais comum de asma na infância e caracteriza-se pela presença de eosinófilos e aumento nos níveis de IgE, que se relacionam à melhora da doença com corticosteroides.<sup>(1-3)</sup>

A vitamina D, um micronutriente lipossolúvel<sup>(4)</sup> que age por meio do *vitamin D receptor* (VDR, receptor de vitamina D),<sup>(5)</sup> pode influenciar a cascata imunológica da asma suprimindo a resposta de linfócitos T2 alto e reduzindo a produção de IL-5, com diminuição do número de eosinófilos e dos níveis de IgE.<sup>(6)</sup> Usualmente a vitamina D não está presente na alimentação da maioria das pessoas, inclusive na dos brasileiros.<sup>(2,7-9)</sup> Somado ao hábito de exposição solar insuficiente, isso pode gerar um quadro de deficiência dessa vitamina.

No Brasil, embora a maioria da população resida em regiões de adequada exposição solar, a hipovitaminose D é um problema comum que também acomete crianças e relaciona-se com o aumento da incidência de sintomas de asma e ao seu mau controle.<sup>(8,9)</sup> Em um estudo prévio feito em crianças com asma e insuficiência de vitamina D, sua suplementação melhorou o controle da asma e diminuiu o risco de exacerbações.<sup>(4)</sup> Adicionalmente, níveis mais altos de eosinófilos e IgE podem ser encontrados em pacientes com insuficiência de vitamina D, diferentemente daqueles com níveis suficientes dessa.<sup>(6,10)</sup> No entanto, com relação aos valores de vitamina D usados internacionalmente (isto é,  $< 20$  ng/dL como deficiência, e de 20-30 ng/dL como insuficiência), é questionável se esses são aplicáveis como referência para todos os indivíduos, pois não são considerados suas características clínicas, local de habitação, idade e hábitos de vida.<sup>(9-11)</sup>

A associação dos níveis de vitamina D com eosinofilia e IgE não foi explorada em profundidade em crianças com asma no Brasil. Apesar de essa população estar sujeita a especificidades clínicas e níveis de exposição solar próprios, hipotetiza-se que tais associações possam também ocorrer em crianças no Brasil, assim como tem sido observado em outras populações de diferentes locais do mundo. Portanto, o objetivo do presente estudo exploratório foi analisar os níveis de vitamina D e sua associação com níveis de eosinófilos e IgE em uma amostra de escolares com asma.

O presente estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina, localizado na cidade de Londrina (PR). Trata-se de um estudo primário e exploratório com delineamento analítico transversal. A amostra foi composta por pacientes consultados consecutivamente no ambulatório entre maio e agosto de 2019 (meses de outono e inverno), provenientes de Londrina e região, que aceitaram participar do estudo. Um termo de consentimento livre e esclarecido, informando os aspectos éticos e legais da pesquisa, foi assinado pelos responsáveis de todos os participantes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Instituição sob o número 3.093.047/2018.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes entre 6-12 anos acompanhados no ambulatório com diagnóstico clínico de asma, estabelecido conforme a *Global Initiative for Asthma*<sup>(1)</sup>; uso corrente de corticosteroide inalatório sem restrições quanto ao tempo de uso; estabilidade clínica sem necessidade de uso de corticosteroide oral no último mês em razão de crise

## Endereço para correspondência:

Fabio Pitta. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LFIP), Departamento de Fisioterapia, Avenida Robert Koch, 60, Vila Operária, CEP 86038-350, Londrina, PR, Brasil.

Tel.: 55 43 3371-2477. E-mail: fabiopitta@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido: 3 abril 2020.

Aprovado: 6 julho 2020.

Trabalho realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.

asmática; ausência de suplementação de vitamina D no último mês; ausência de outras pneumopatias, paralisia cerebral, doença do refluxo gastroesofágico ou disfagia; e uso de antiparasitário nos últimos 12 meses. Os critérios de exclusão foram: ocorrência de exacerbação asmática que requeresse um período de hospitalização maior do que um dia e/ou uso de corticosteroide oral; ocorrência de comorbidades associadas; uso de medicações que possam interferir na metabolização da vitamina D (por exemplo, anticonvulsivantes ou antifúngicos sistêmicos); e impossibilidade de obtenção de amostra laboratorial para a quantificação da vitamina D.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, conforme identificados pela avaliação clínica, foram avaliados em momento único. O método de avaliação dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3 (vitamina D) foi descrito previamente,<sup>(12,13)</sup> refletindo contribuições de todas as fontes dessa vitamina (ou seja, por via alimentar e exposição ao sol).<sup>(14)</sup> Os métodos de avaliação de eosinófilos séricos<sup>(3,13)</sup>, IgE,<sup>(15)</sup> nível de controle da asma,<sup>(1)</sup> diagnóstico de rinite alérgica<sup>(16)</sup> e espirometria<sup>(17,18)</sup> também já foram descritos anteriormente. A graduação da posologia de corticosteroides inalatórios e a sua padronização em dosagens equivalentes à budesonida foram feitas conforme descrito no GINA.<sup>(1)</sup>

Com relação ao tamanho amostral, um cálculo realizado (<http://www.sample-size.net/correlation-sample-size/>) utilizando-se alfa de 0,05 e beta de 0,20, objetivando atingir uma correlação > 0,60 entre o nível de vitamina D e eosinófilos indicou a necessidade de uma amostra de 19 pacientes.

Para a análise estatística foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para analisar a normalidade da distribuição dos dados, com descrição dos dados em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Considerando que os valores de mediana de vitamina D não se apresentaram em consonância com os valores adequados comumente propostos internacionalmente, para fins de análise no presente estudo, os pacientes foram categorizados em dois grupos de acordo com o nível de vitamina D: indivíduos com níveis acima ou abaixo da mediana da amostra (24 ng/mL). A mediana foi escolhida por ser considerada mais representativa em amostras com tamanho limitado. A comparação entre esses dois grupos foi realizada pelo teste t de Student não pareado ou pelo teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e pelo teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. As correlações foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman. A análise estatística foi realizada utilizando o pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). A significância estatística foi determinada como  $p < 0,05$ .

Foram incluídos 27 pacientes no estudo, e 1 foi excluído por não ter sido possível coletar a amostra laboratorial para a quantificação da vitamina D. As características basais dos 26 pacientes estão descritas na Tabela 1. De modo geral, a amostra apresentou IMC

**Tabela 1.** Características dos pacientes incluídos no estudo (N = 26).<sup>a</sup>

Variáveis	Resultados
Idade, anos	9,5 (7,0-11,0)
Sexo masculino/feminino, n/n	19/7
IMC, kg/m <sup>2</sup>	20 ± 4
Rinite alérgica	100%
Tabagismo passivo	38%
Asma não controlada	35%
Dose diária de corticosteroide inalatório, µg	400 (200-400)
Vitamina D, ng/mL	24 (19-31)
IgE total, UI/mL	706 (515-1.583)
Eosinófilos, %	9,5 ± 6,7
Eosinófilos, células/µL	653 ± 471
VEF <sub>1</sub> , % previsto	90 ± 9
VEF <sub>1</sub> pós-BD, % previsto	105 ± 14
VEF <sub>1</sub> /CVF	78 ± 7
VEF <sub>1</sub> /CVF pós-BD	84 ± 3
FEF <sub>25-75%</sub> , % previsto	96 ± 23
FEF <sub>25-75%</sub> pós-BD, % previsto	136 ± 36

pós-BD: pós-broncodilatador. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado.

dentro da faixa da normalidade, níveis de vitamina D em dissonância com os considerados adequados comumente propostos internacionalmente, níveis aumentados de IgE e eosinofilia.

O grupo com nível de vitamina D < 24 ng/mL apresentou maior idade e maiores valores absolutos de eosinófilos e de IgE em relação ao grupo com níveis acima desse valor (Tabela 2). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ou limítrofes em outras variáveis. Na amostra como um todo, foram observadas correlações moderadas e estatisticamente significantes dos níveis de vitamina D com idade ( $r = -0,51$ ) e número absoluto de eosinófilos ( $r = -0,49$ ), mas não com IgE ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,66$ ). Nenhuma outra correlação significativa foi observada entre as demais variáveis estudadas.

Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a mostrar que níveis reduzidos de vitamina D se associaram a maiores números absolutos de eosinófilos e de níveis de IgE em uma amostra de crianças com asma no Brasil, embora os resultados devam ser vistos com cautela por ainda não permitirem inferir causalidade. A associação do nível de vitamina D com a idade já foi observada em crianças e adolescentes anteriormente,<sup>(10)</sup> embora ainda não em crianças no Brasil. Isso pode ser devido a hábitos de vida (por exemplo, menor exposição solar) e ao aumento do risco de doenças crônicas e de caráter inflamatório, que causam maior utilização da vitamina D em processos metabólicos.<sup>(8,9)</sup>

Atualmente, o papel da vitamina D em pontos da cascata inflamatória do paciente com asma é assunto de diversas discussões, com resultados conflitantes. Um estudo com crianças com asma no Brasil (7-14

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

Variáveis	Grupos por nível de vitamina D		p
	< 24 ng/mL (n = 13)	≥ 24 ng/mL (n = 13)	
Idade, anos	10 (9-11)	8 (7-10)	0,019
Sexo masculino/feminino, n/n	9/4	10/3	0,658
IMC, kg/m <sup>2</sup>	20 (17-23)	17 (16-23)	0,479
Dose diária de corticosteroide inalatório, µg	400 (200-400)	400 (200-400)	0,880
Asma não controlada	38%	30%	0,999
Tabagismo passivo	46%	31%	0,688
Vitamina D, ng/mL	19 ± 4	30 ± 4	< 0,001
Eosinófilos, %	11 ± 6	8 ± 7	0,351
Eosinófilos, células/µL	918 ± 464	448 ± 382	0,042
IgE total, UI/mL	961 (696-2.283)	621 (325-940)	0,046
CVF, % previsto	101 ± 14	108 ± 6	0,548
VEF <sub>1</sub> , % previsto	89 ± 11	91 ± 8	0,990
FEF <sub>25-75</sub> , % previsto	96 ± 23	93 ± 20	0,905

<sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp ou mediana (intervalo interquartil), exceto onde indicado.

anos) não quantificou eosinófilos mas encontrou uma associação inversa entre níveis de IgE e de vitamina D,<sup>(11)</sup> enquanto outro estudo com crianças com asma (6-14 anos) na Costa Rica mostrou uma associação significativa da vitamina D com IgE; porém, não com eosinófilos.<sup>(10)</sup>

A vitamina D, em resposta a corticosteroides, restaura a capacidade das células T de secretar IL-10 (uma potente citocina anti-inflamatória),<sup>(10)</sup> exercendo assim um efeito imunomodulatório<sup>(19)</sup> e diminuindo a produção de IgE de forma indireta,<sup>(1,20)</sup> já que a IgE não possui VDR e é produzida pelos linfócitos B. Hipoteticamente, isso explicaria o motivo de não haver uma correlação mais robusta da vitamina D com a IgE, em contraste com o que ocorreu com os eosinófilos, que, diferentemente, possuem VDR<sup>(20)</sup> e são diretamente produzidos a partir dos linfócitos T2 alto. Considerando que a vitamina D pode prolongar a sobrevivência dos eosinófilos e aumentar a expressão de receptores de membrana que inibem sua apoptose,<sup>(20)</sup> há uma menor necessidade de produção de novos eosinófilos nesse cenário, sendo essa uma possível explicação para a boa associação entre vitamina D e eosinófilos.

De acordo com a mediana de vitamina D encontrada nessa amostra (24 ng/mL), os pontos de corte de vitamina D difundidos internacionalmente podem não ser aplicáveis a crianças com asma no Brasil. Salienta-se que os valores de vitamina D geralmente sugeridos como suficientes, insuficientes e deficientes foram baseados para uso na saúde óssea,<sup>(9)</sup> envolvendo

peças presumidamente saudáveis,<sup>(10)</sup> porém sem levar em consideração as especificidades relativas à exposição solar e às diferentes faixas etárias.

As limitações do presente estudo incluem o tamanho amostral relativamente reduzido (o que não permite uma representação ampla da população de crianças asmáticas, nem a análise por regressão múltipla para o estudo de associações independentes), além do desenho transversal (que não permite estabelecer causalidade). Portanto, estudos amplos, multicêntricos e envolvendo coortes e inquéritos nutricionais são bem-vindos para que se confirme ou refute os presentes achados.

Em conclusão, pelo que sabemos, este é o primeiro estudo a mostrar que, nesta amostra de pacientes, a vitamina D associou-se ao número de eosinófilos e à idade de crianças com asma no Brasil, embora uma relação de causa e efeito ainda não possa ser estabelecida. O presente estudo exploratório também sugere que valores de vitamina D comumente utilizados internacionalmente podem não ser aplicáveis a crianças asmáticas no Brasil.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CLCGA: concepção e design do estudo; coleta dos dados; análise e interpretação dos resultados; e concepção do manuscrito. JMO, AR e KCF: análise e interpretação dos resultados; e revisão do manuscrito. FP: concepção e design do estudo; análise e interpretação dos resultados; revisão do manuscrito; e aprovação final da versão submetida.

## REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Asthma (GINA) homepage on the Internet]. Bethesda: GINA [cited 2020 Mar 1]. 2019 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <https://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Ali NS, Nanji K. A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus*. 2017;9(5):e1288. <https://doi.org/10.7759/cureus.1288>
- Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):995-1000. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.008>
- Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP,

- Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD011511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2>
5. Canguven O, El Ansari W, Yassin A. Vitamin D Supplementation As a Potential therapeutic Mediator in Asthma: Does Dose Really Matter? a Critical Review of the Literature. *Aging Male.* 2018;1-8. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1506433>
  6. Han YY, Forno E, Boutaoui N, Canino G, Celedón JC. Vitamin D insufficiency, TH2 cytokines, and allergy markers in Puerto Rican children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(4):497-498.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2018.06.004>
  7. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1717S-20S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1717S>
  8. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):411-433. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>
  9. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento Científico de Endocrinologia [homepage on the Internet]. São Paulo: SBP; c2016 [updated 2016 Dec; cited 2020 Mar 1]. Guia prático de atualização. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. [Adobe Acrobat document, 11p.]. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf)
  10. 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(9):765-771. <https://doi.org/10.1164/rccm.200808-1361OC>
  11. Santos HLBS, Silva SSE, Paula E, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, et al. VITAMIN D RECEPTOR GENE MUTATIONS AND VITAMIN D SERUM LEVELS IN ASTHMATIC CHILDREN. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36(3):269-274. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;3;00016>
  12. Määttä AM, Kotaniemi-Syrjänen A, Malmström K, Malmberg LP, Sundvall J, Pelkonen AS, et al. Vitamin D, high-sensitivity C-reactive protein, and airway hyperresponsiveness in infants with recurrent respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(3):227-231. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2017.06.014>
  13. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Paiola G, Tezza G, Boner AL. Correlation between vitamin D serum levels and passive smoking exposure in children with asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):8-14. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4124>
  14. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A, et al. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(6):508-513. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0351OC>
  15. Kerley CP, Hutchinson K, Cormican L, Faul J, Grealley P, Coghlan D, et al. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(4):404-412. <https://doi.org/10.1111/pai.12547>
  16. Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;S1808-8694(17)30187-8.
  17. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26(3):511-522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
  18. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
  19. Peçanha MB, Freitas RB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LL, Cardoso SA. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *J Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20170431. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170431>
  20. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves PAS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2018;11(1):25-29. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.06.003>