



ARTIGO ORIGINAL

Associação entre vitamina D sérica e rinossinusite crônica: uma metanálise[☆]

Bo Li ^a, Miaowei Wang ^b, Lingyun Zhou ^c, Qiao Wen ^a e Jian Zou ^{a,*}

^a Sichuan University, West China Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery, Sichuan, China

^b Sichuan University, West China Hospital, Center of Rehabilitation, Sichuan, China

^c Sichuan University, West China Hospital, Center of Infectious Diseases, Sichuan, China

Recebido em 12 de julho de 2019; aceito em 10 de agosto de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Sinusite;
Pólipo nasal;
Vitamina D;
25-hidroxivitamina D;
Metanálise

Resumo

Introdução: A rinossinusite crônica é uma inflamação crônica altamente heterogênea do trato respiratório superior causada por uma disfunção imune nos seres humanos. Entretanto, a etiologia subjacente dessa doença ainda não foi bem estabelecida. Diversos estudos revelaram que anormalidades nos níveis séricos de vitamina D podem desempenhar um papel na fisiopatologia da doença.

Objetivo: Fazer uma metanálise de estudos para comparar os níveis séricos de vitamina D entre pacientes com rinossinusite crônica e controles saudáveis e avaliar as potenciais associações do nível sérico de vitamina D com a ocorrência da doença.

Método: Seguindo as diretrizes Prisma, bancos de dados relevantes, inclusive Pubmed, Web of Science, Embase e Cochrane Library, foram pesquisados desde a sua data de início até 1º de dezembro de 2018. A simetria do gráfico de funil (*funnel plot symmetry*) e o teste de Egger foram usados para detectar o viés da publicação. Os desfechos foram apresentados como diferença média ponderada e combinamos a diferença média ponderada e intervalos de confiança de 95% para estimar a diferença dos níveis séricos de vitamina D entre pacientes com rinossinusite crônica e os controles. O valor de I^2 de Higgins foi usado para testar a heterogeneidade entre os estudos incluídos.

Resultados: Dos 176 estudos que identificamos, apenas oito, que envolveram 337 pacientes com rinossinusite crônica e 179 controles saudáveis, preencheram os critérios e foram incluídos na metanálise. Em uma análise combinada de todos os estudos, a diminuição do nível sérico de vitamina D foi demonstrada na rinossinusite crônica (DMP = -7,80, IC95% -13,28 ± -2,31, $p=0,000$). Análises de subgrupos com base no local do estudo (EUA vs. Não EUA), tipos de biomarcadores (25[OH]D3 vs. 25[OH]D) e desenho do estudo (retrospectivo vs. prospectivo) não explicaram a heterogeneidade. No entanto, o fenótipo da rinossinusite crônica (rinossinusite crônica com pólipos nasais vs. rinossinusite crônica sem pólipos nasais) pode explicar algum grau de heterogeneidade. Contudo, um nível sérico mais baixo de vitamina D foi observado em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.08.007>

[☆] Como citar este artigo: Li B, Wang M, Zhou L, Wen Q, Zou J. Association between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:178–87.

* Autor para correspondência.

E-mail: zoujian5883@163.com (J. Zou).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Conclusão: Nossos achados indicam que o nível sérico de vitamina D pode estar associado à rinosinusite crônica, pois detectamos uma associação significativa entre níveis séricos mais baixos de vitamina D em pacientes com rinosinusite crônica, especialmente na rinosinusite crônica com pólipos nasais. No entanto, mais estudos abrangentes são necessários para se chegar a conclusões abalizadas.

© 2019 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A rinosinusite crônica (RSC) é uma doença da mucosa nasal e paranasal caracterizada pela inflamação persistente com a presença de células inflamatórias distintas. Estudos epidemiológicos revelaram ampla variação na prevalência de RSC entre as regiões do mundo.¹ Segundo os dados do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS2012), a prevalência global de RSC é de 5% a 15% nas populações ocidentais. Além disso, a RSC foi classificada entre os 10 problemas de saúde mais custosos para os empregadores dos EUA, superou até mesmo a asma.^{1,2} Assim, acreditamos que a RSC ainda é uma doença subvalorizada, que representa uma grande carga social e econômica.

A patogênese específica da RSC ainda não está clara. No passado, foi considerada uma inflamação crônica supurativa causada por infecção bacteriana. Atualmente, cada vez mais estudos têm demonstrado que a RSC é uma inflamação crônica altamente heterogênea do trato respiratório superior, causada por uma disfunção imune nos seres humanos.³ Com base nos achados radiológicos e endoscópicos, a RSC pode ser dividida em dois fenótipos clínicos: RSC com pólipos nasais (RSCcPN) e RSC sem pólipos nasais (RSCsPN). O mecanismo imunológico dos dois fenótipos é diferente. Resumidamente, a RSCcPN é caracterizada como o produto final do desvio para células Th2, origina interleucinas, tais como IL-4, IL-5, IL-13. Em contrapartida, a RSCsPN é tipicamente considerada como uma inflamação da via Th1, inclusive a produção predominante de IFN- γ .¹

Geralmente considera-se que a vitamina D possa manter um equilíbrio saudável de cálcio e fósforo e que desempenhe um papel importante no metabolismo ósseo.⁴ Até o momento, cada vez mais estudos têm revelado que a vitamina D tem uma ampla gama de funções biológicas, não apenas no metabolismo do cálcio e do fósforo, mas também na secreção de hormônios, na proliferação e diferenciação celular. Como um hormônio esteroide imunomodulador, a vitamina D3 (VD3) regula diretamente uma variedade de tipos de células, inclusive monócitos, macrófagos, células epiteliais, células dendríticas e células-T. Através do bloqueio da diferenciação e maturação de monócitos para células dendríticas (CDs), diminui-se dessa forma a estimulação das CDs na diferenciação Th1/Th2 das células T, a vitamina D influencia o processo de resposta imune.^{5,6} Embora os mecanismos exatos permaneçam incertos, evidências recentes sustentam que a vitamina D pode ter um papel importante na fisiopatologia da RSC. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) são considerados as principais formas de circulação da vitamina D e são representativos do *status* da vitamina D no organismo. Além disso, alguns autores indicam que a VD3 é mais apropriada do que

a vitamina D2 para sustentar níveis adequados de 25(OH)D; além disso, a deficiência de vitamina D também tem sido associada à RSCcPN.⁷⁻⁹ Que seja de nosso conhecimento, não foram feitas avaliações sistemáticas e metanálises sobre a relação entre os níveis séricos de vitamina D em indivíduos com RSC ou controles saudáveis. Até o momento, esta é a primeira metanálise para investigar as possíveis associações entre os níveis séricos de vitamina D e RSC.

Método

Estratégia de busca

Nossa metanálise foi feita de acordo com as recomendações das diretrizes Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).¹⁰ Vários bancos de dados e mecanismos de busca relacionados foram usados neste estudo. As bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library e Web of Science foram pesquisadas até 1º de dezembro de 2018 para identificar artigos elegíveis com os seguintes termos: “vitamin D [MeSh Terms]” OR “25-hydroxyvitamin D[Title/Abstract]” OR “25(OH) vitamin D [Title/Abstract]” OR “25(OH)D[Title/Abstract]” OR “cholecalciferol[Title/Abstract]” OR “calcitriol[Title/Abstract]” OR “ergocalciferols[Title/Abstract]” combinados com “chronic rhinosinusitis[Title/Abstract]” OR “chronic sinusitis[Title/Abstract]” OR “CRS[Title/Abstract]”. Referências de artigos e revisões também foram pesquisadas manualmente para adição de outros estudos potencialmente elegíveis. Somente os estudos mais recentes e com dados suficientes foram mantidos, quando os dados apareciam duplicados em diferentes estudos.

Crerios de inclusão e exclusão

Os estudos foram incluídos na metanálise caso atendessem aos requisitos abaixo: (1) estudos que comparassem o nível sérico de vitamina D entre indivíduos com RSC e controles; (2) artigos com uma definição clara de casos e controles; (3) medição da vitamina D com o método-padrão, de forma expressa ou podendo ser convertida em unidade internacional (ng/mL);¹¹ (4) artigos publicados em inglês.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) pacientes com outros fatores de risco, inclusive asma, rinite alérgica, infecção fúngica, tumor nasal e assim por diante; (2) estudos de especialistas, resumos, cartas, editoriais, revisões, opiniões de especialistas; (3) artigos sem dados suficientes; (4) o texto completo do artigo não estava disponível em inglês. A decisão final foi obtida através de consenso.

Seleção do estudo e extração de dados

Dois revisores independentes revisaram todos os artigos elegíveis para inclusão ou para exclusão. No caso de conflitos na extração ou na avaliação da qualidade dos dados, esses eram resolvidos por um terceiro revisor. Os dados foram extraídos e registrados em um formulário de extração de dados. As seguintes informações foram coletadas dos seguintes estudos incluídos: primeiro autor, ano de publicação, região ou país, desenho do estudo, número de participantes, características básicas dos indivíduos, média do nível de vitamina D e seus desvios-padrão, valor de corte da vitamina D. Caso fosse necessário, o autor do artigo era contatado para a obtenção de dados não publicados. O estudo era excluído caso nossas tentativas de contato falhassem por duas vezes.

Avaliação de qualidade

Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi usada a *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS), que consiste em três partes: seleção dos grupos de estudo (4 escores), comparabilidade dos grupos (2 escores) e avaliação de resultados (3 escores).¹² A qualidade dos estudos foi classificada como ruim, intermediária ou alta, com os escores ≥ 6 considerados como estudos de alta qualidade. As discordâncias foram resolvidas através de discussões com um terceiro investigador.

Análise estatística

Os dados extraídos foram agrupados com o pacote de *software* STATA (versão 15.1; Stata Corporation, College Station, Texas, EUA). Os desfechos contínuos foram apresentados como diferença média ponderada (DMP) e o intervalo de confiança (IC) de 95% foi usado para avaliar a precisão e significância desse ponto da estimativa. O gráfico em floresta (*forest plot*) foi testado nos modelos de efeitos fixos ou aleatórios. No caso de heterogeneidade considerável entre os estudos combinados, foi considerado o modelo de efeitos aleatórios. A estatística I^2 de Higgins foi usada para testar a heterogeneidade entre os estudos incluídos.¹³ Um valor de $I^2 < 25\%$ geralmente pode ser interpretado como um indicador de heterogeneidade leve. Um valor de I^2 entre 25% e 50% corresponde a uma heterogeneidade moderada, enquanto $I^2 > 50\%$ corresponde a uma heterogeneidade significativa. Para descartar a super-representação dos resultados de um único estudo na metanálise, fizemos a análise de sensibilidade, eliminamos cada estudo individualmente. O gráfico de funil e o teste de Egger foram usados para avaliar o possível viés de publicação. Todos os testes estatísticos foram bilaterais e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Caracterização dos estudos selecionados

O fluxograma deste estudo é apresentado na [figura 1](#). Nossa estratégia de pesquisa identificou 176 artigos, inclusive 30 artigos do banco de dados Pubmed, 89 artigos do Embase, 0 artigo da Cochrane Library e 57 artigos do Web of Science. Cento e dez estudos foram avaliados após a remoção de

duplicatas. Após avaliar os títulos e os resumos, 25 estudos foram selecionados para leitura de texto completo. Por fim, oito estudos foram incluídos na metanálise atual. As características dos estudos estão resumidas na [tabela 1](#).^{7,14-20} Esses estudos clínicos incluíram 337 pacientes com RSC e 179 controles saudáveis. Todos os estudos foram publicados em inglês. Cinco estudos^{7,14-16,20} compararam tanto a RSC-cPN quanto a RSCsPN com os controles. Três estudos^{7,18,19} foram feitos como estudos prospectivos e os demais foram retrospectivos. A maioria dos estudos usou 20 ng/mL como valor de corte para deficiência de vitamina D. Os resultados da avaliação qualitativa dos estudos incluídos são mostrados na [tabela 1](#). No geral, a maioria dos estudos incluídos nesta metanálise apresentou alta qualidade.

Associação entre níveis séricos de vitamina D e RSC

Oito estudos apresentaram dados sobre a vitamina D sérica em pacientes com RSC e controles. Em primeiro lugar, combinamos tanto os dados de RSCcPN como RSCsPN como RSC, totalmente em consonância com o *Cochrane Handbook*.¹³ Então, os dados individuais de RSCcPN ou RSCsPN foram definidos diretamente como RSC quando o estudo comparou apenas um deles com os controles. Após a consolidação dos dados, a primeira metanálise foi feita com o modelo de efeitos aleatórios. Os resultados mostraram que havia uma diferença significativa nos níveis séricos de vitamina D nos pacientes com RSC quando comparados aos controles saudáveis (DMP = -7,80; IC95% -13,28 ± -2,31). Na metanálise do primeiro grupo, houve uma notável heterogeneidade ($I^2 = 84,4\%$, $p = 0,000$) ([fig. 2](#)).

Análise de heterogeneidade e subgrupo

Como mencionado acima, detectou-se um nível moderado de heterogeneidade na análise dos oito estudos. Conseqüentemente, as análises de subgrupo foram feitas de acordo com os fenótipos da RSC (RSCcPN e RSCsPN), tipos de biomarcadores (25[OH]D3 e 25[OH]D), área geográfica (EUA e fora dos EUA) e desenho do estudo ([tabela 2](#)). Na análise estratificada por fenótipos da RSC, a DMP sumarizada da RSCcPN (DMP = -15,21; IC95% -26,16– -4,25, $I^2 = 97,1\%$, $p = 0,000$) mostrou que houve uma associação significativa para a menor concentração sérica de vitamina D em indivíduos com RSCcPN e RSCsPN (DMP = -4,04; IC95% -6,38– -1,69, $I^2 = 29,3\%$, $p = 0,226$) ([fig. 3](#)). Quando estratificados por região geográfica, estudos feitos nos EUA e fora dos EUA mostraram resultados diferentes. Não houve associação significativa entre vitamina D e RSC entre os cidadãos dos EUA (DMP = -6,67; IC95% -14,00–0,65, $I^2 = 79,5\%$, $p = 0,002$), enquanto níveis mais baixos de vitamina D foram associados à RSC em outros países (DMP = -9,61; IC 95% -19,17– -0,05, $I^2 = 89,0\%$, $p = 0,000$) ([fig. 4](#)). A análise de subgrupos com base nos tipos de biomarcadores (25[OH]D3 e 25[OH]D) indicou que os níveis médios de vitamina D sérica eram significativamente menores entre pacientes com RSC e controles em estudos que avaliaram o *status* sérico de vitamina D pela medida de 25(OH)D3, mas o mesmo fenômeno não foi encontrado para os estudos que avaliaram o biomarcador 25(OH)D (DMP = -3,33; IC 95% -15,36–8,69, $I^2 = 93,0\%$, $p = 0,000$) ([fig. 5](#)). A análise de subgrupos de estudos retros-

Tabela 1 Características de todos os estudos incluídos

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Nº de participantes	Nível de vitamina D (Média ± DP) (ng/mL)	Valor de corte	Características basais entre os grupos	Escore NOS
Mulligan ¹⁴	2011	EUA	Retrospectivo	RSC: 29 Controle: 14	RSC: 36,62 ± 12,99 Controle: 51 ± 4	< 20ng/mL	Nenhuma diferença significativa em relação a gênero, etnia, IMC.	7
Mulligan ¹⁵	2012	EUA	Retrospectivo	RSC: 22 Controle: 14	RSC: 30,07 ± 6,96 Controle: 38,4 ± 14	< 20ng/mL	NF	6
Mulligan ¹⁶	2014	EUA	Retrospectivo	RSC: 85 Controle: 21	RSC: 29,31 ± 15,91 Controle: 37,48 ± 20,89	< 32ng/mL	NF	6
Carroll ¹⁷	2016	EUA	Retrospectivo	RSC: 13 Controle: 6	RSC: 34,5 ± 21,1 Controle: 20,8 ± 9,7	< 20ng/mL	A média de idade foi de 52 anos para controles e 50 anos para pacientes com RSCcPN. 25% dos controles e 47% dos pacientes com RSCcPN eram do sexo masculino.	6
Erdag ¹⁸	2016	Peru	Prospectivo	RSC: 46 Controle: 40	RSC: 13,38 ± 14,08 Controle: 10,57 ± 6,44	< 20ng/mL	Nenhuma diferença significativa em relação a idade, sexo.	7
Mostafa ⁷	2016	Egito	Prospectivo	RSC: 30 Controle: 19	RSC: 38,6 ± 28,2 Controle: 63,3 ± 17,3	NF	Nenhuma diferença significativa em relação a idade, sexo.	7
Shanaki ¹⁹	2017	Irã	Prospectivo	RSC: 45 Controle: 44	RSC: 16,62 ± 5,16 Controle: 26,08 ± 14,16	< 20ng/mL	NF	6
Wang ²⁰	2018	China	Retrospectivo	RSC: 67 Controle: 21	RSC: 42,2 ± 11,49 Controle: 54,1 ± 17,1	< 20ng/mL	Não houve diferenças significativas em relação a idade, sexo, IMC, histórico de tabagismo, estado atópico e asma	7

IC95%, intervalos de confiança de 95%; DMP, diferença média ponderada; RSC, rinosinusite crônica; RSCcPN, rinosinusite crônica com pólipos nasais; RSCsPN, rinosinusite crônica sem pólipos nasais; NOS, *Newcastle-Ottawa quality assessment scale*; NF, não fornecido.

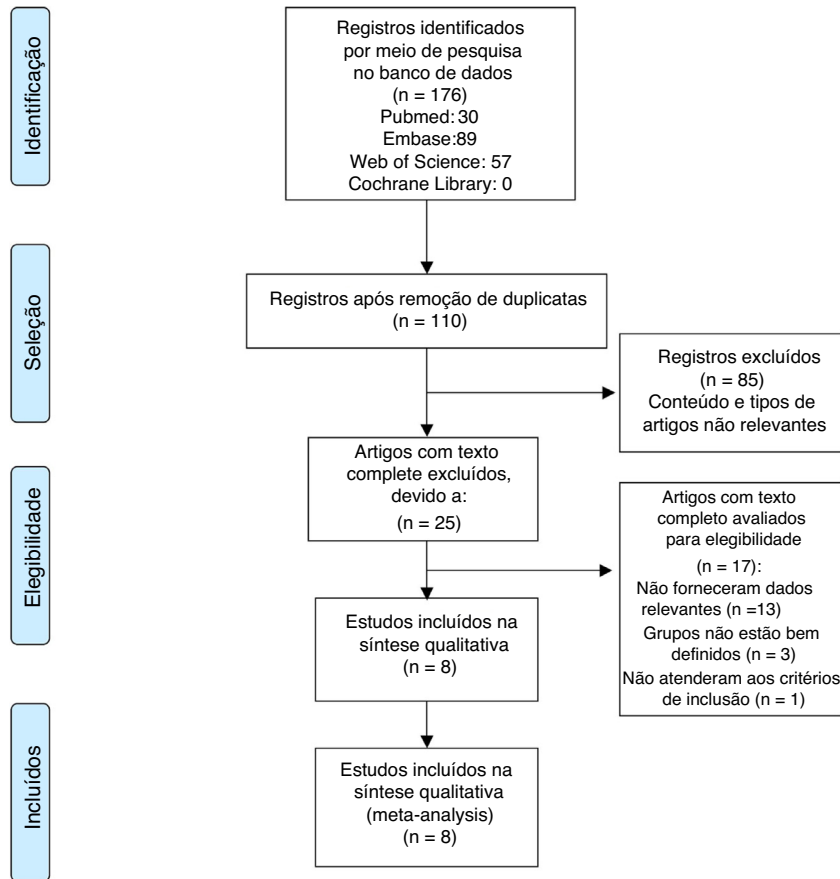


Figura 1 Diagrama de fluxo do processo de seleção do estudo.

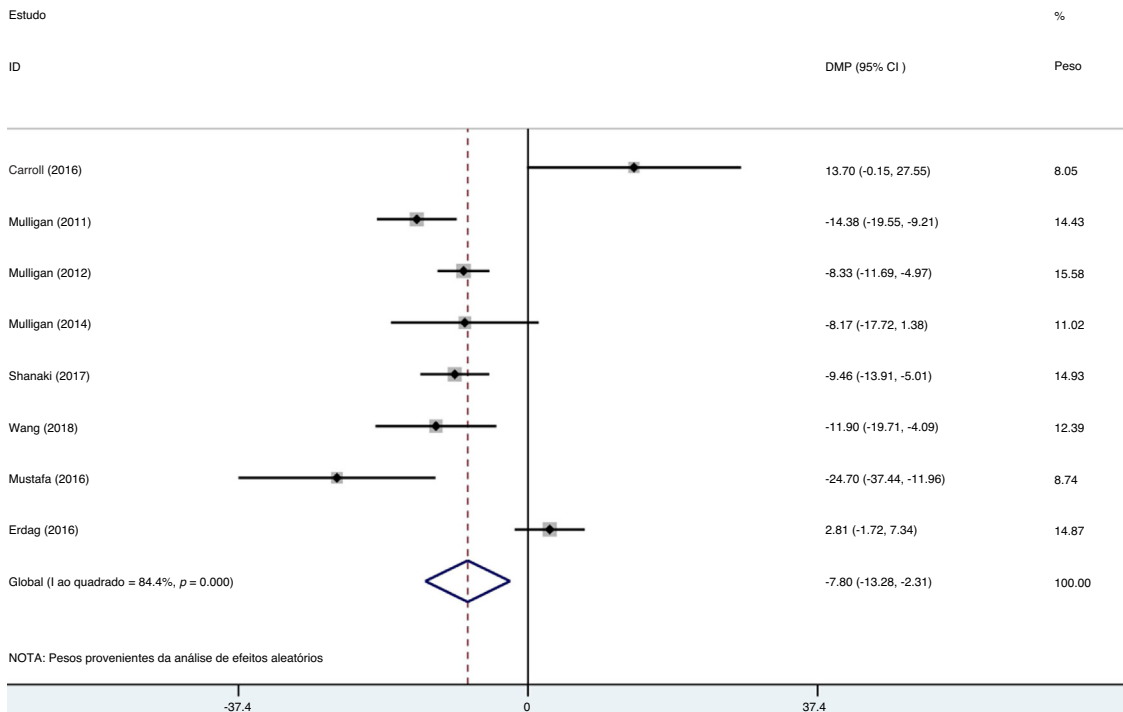


Figura 2 Gráfico em floresta da associação entre a vitamina D sérica e os participantes.

pectivos mostrou uma associação significativa entre menor nível sérico de vitamina D e RSC (DMP = -8,01; IC95% -13,88 ± 2,13, p = 0,005), mas com alta heterogeneidade

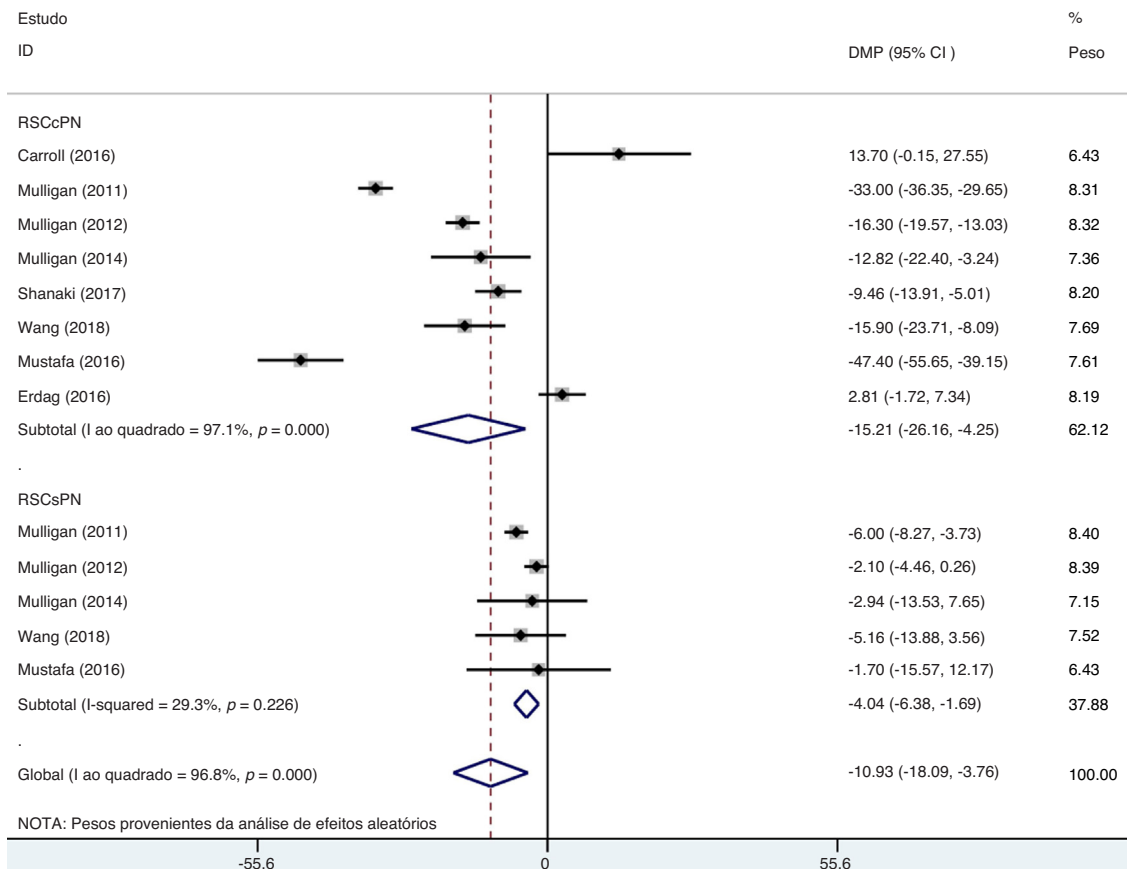
(I² = 73,5%). Esses fenômenos não foram vistos nos estudos prospectivos (DMP = -9,10; IC95% -21,25 ± 3,05, I² = 91,8%, p = 0,000) (fig. 6).

Tabela 2 Resumo da DMP e IC95% para os níveis globais de vitamina D em indivíduos com RSC

Subgrupo	Nº de estudos	Nº de pacientes	Nº de controles	DMP (IC95%)	p-valor	Heterogeneidade I ² (%)
Global	8	337	179	-7,80 (-13,28– -2,31)	0,000	84,4
Fenótipo						
RSCcPN	8	220	179 ^a	-15,21 (-26,16– -4,25)	0,000	97,1
RSCsPN	5	117	89 ^a	-4,04 (-6,38– -1,69)	0,226	29,3
Biomarcador						
25(OH)D3	6	246	95	-9,77(-15,81– -3,73)	0,001	75,5
25(OH)D	2	91	84	-3,33(-15,36– 8,69)	0,000	93,0
Área geográfica						
EUA	4	149	55	-6,67 (-14,00– 0,65)	0,002	79,5
Fora dos EUA	4	188	124	-9,61 (-19,17– -0,05)	0,000	89,0
Desenho do estudo						
Retrospectivo	5	216	76	-8,01 (-13,88– -2,13)	0,005	73,5
Prospectivo	3	121	103	-9,10 (-21,25– 3,05)	0,000	91,8

IC95%, intervalos de confiança de 95%; DMP, diferença média ponderada; RSCcPN, rinosinusite crônica com pólipos nasais; RSCsPN, rinosinusite crônica sem pólipos nasais; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D.

^a A maioria dos estudos incluídos comparou tanto a RSCcPN quanto a RSCsPN com controles, fez com que o número de controles fosse contado repetidamente.

**Figura 3** Gráfico em floresta da associação entre a vitamina D sérica e RSC estratificada por fenótipos da RSC.

Análise de sensibilidade e viés da publicação

Embora o gráfico de funil tenha mostrado uma ligeira assimetria para a associação entre o baixo nível sérico de vitamina D e a RSC (fig. 7), os resultados da análise de sensibilidade

sugerem que a influência de cada conjunto de dados individuais nas DMPs agrupadas não foi significativa (fig. 8). O valor de *p* para o teste de Egger foi de 0,916, sugeriu que não houve evidência de viés de publicação nesta metanálise (fig. 9).

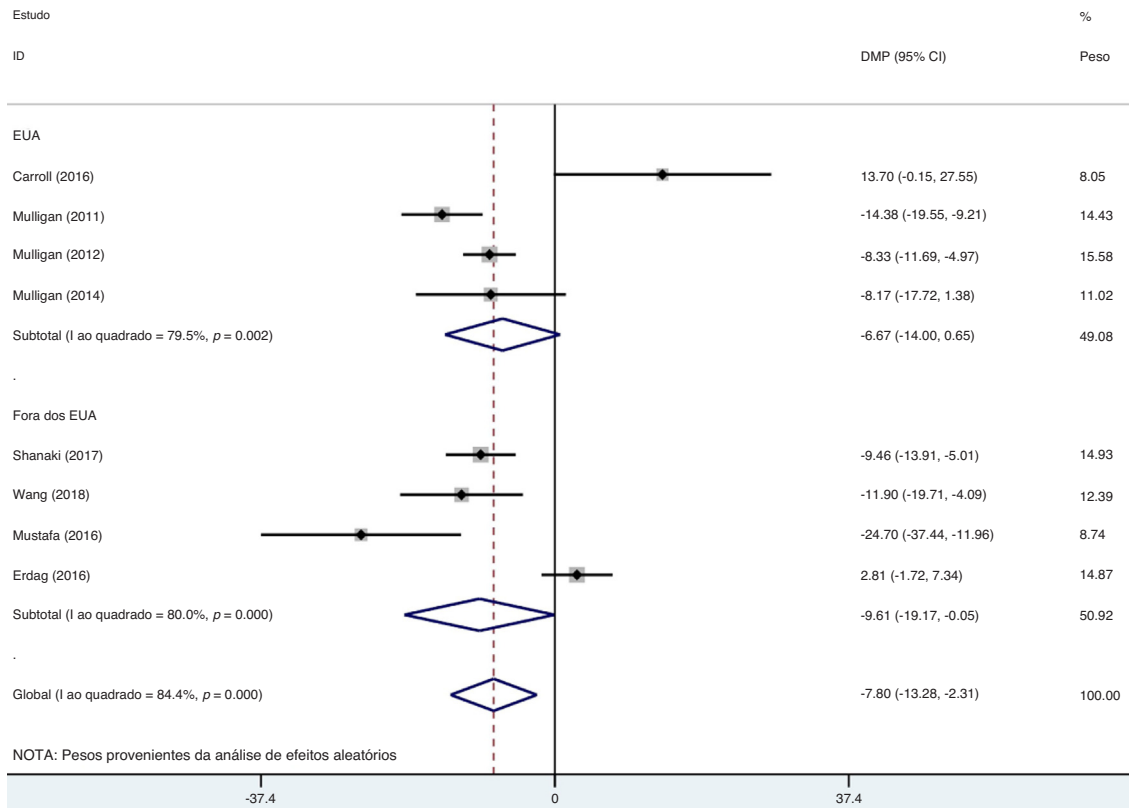


Figura 4 Gráfico em floresta da associação entre vitamina D sérica e RSC estratificada por diferença geográfica.

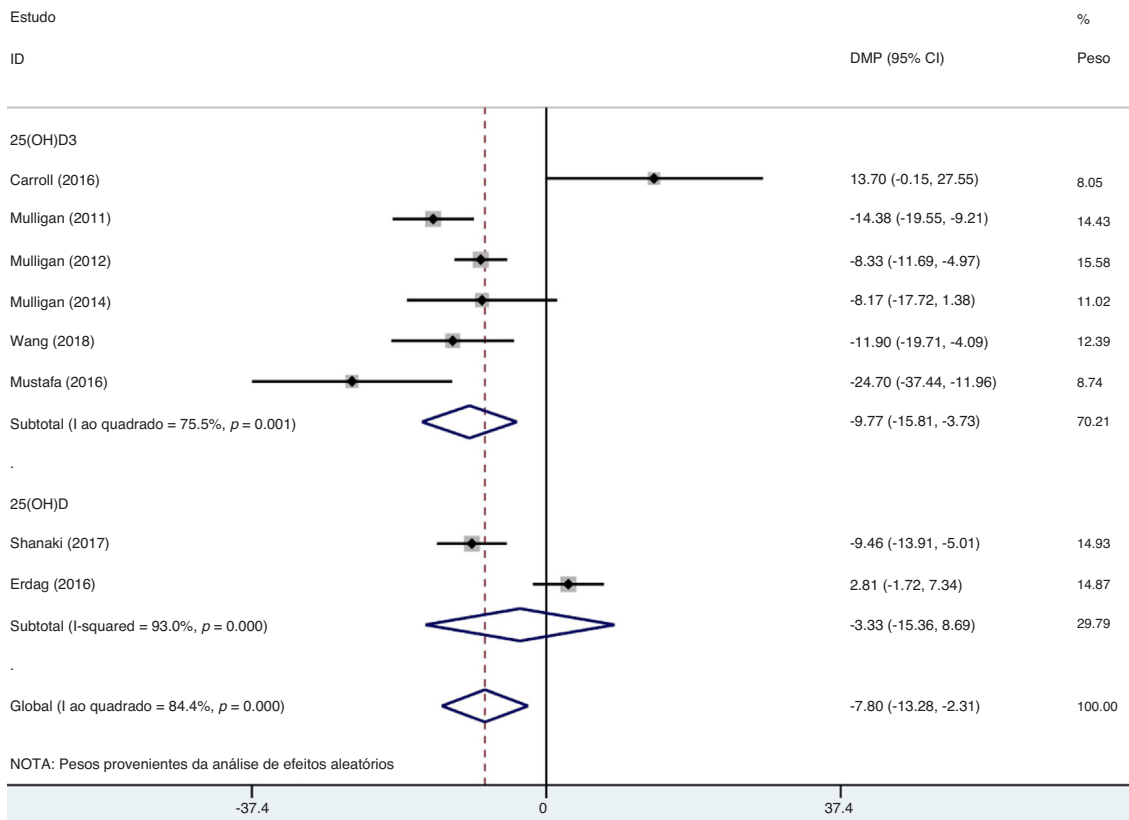


Figura 5 Gráfico em floresta da associação entre a vitamina D sérica e RSC estratificada por tipo de biomarcador.

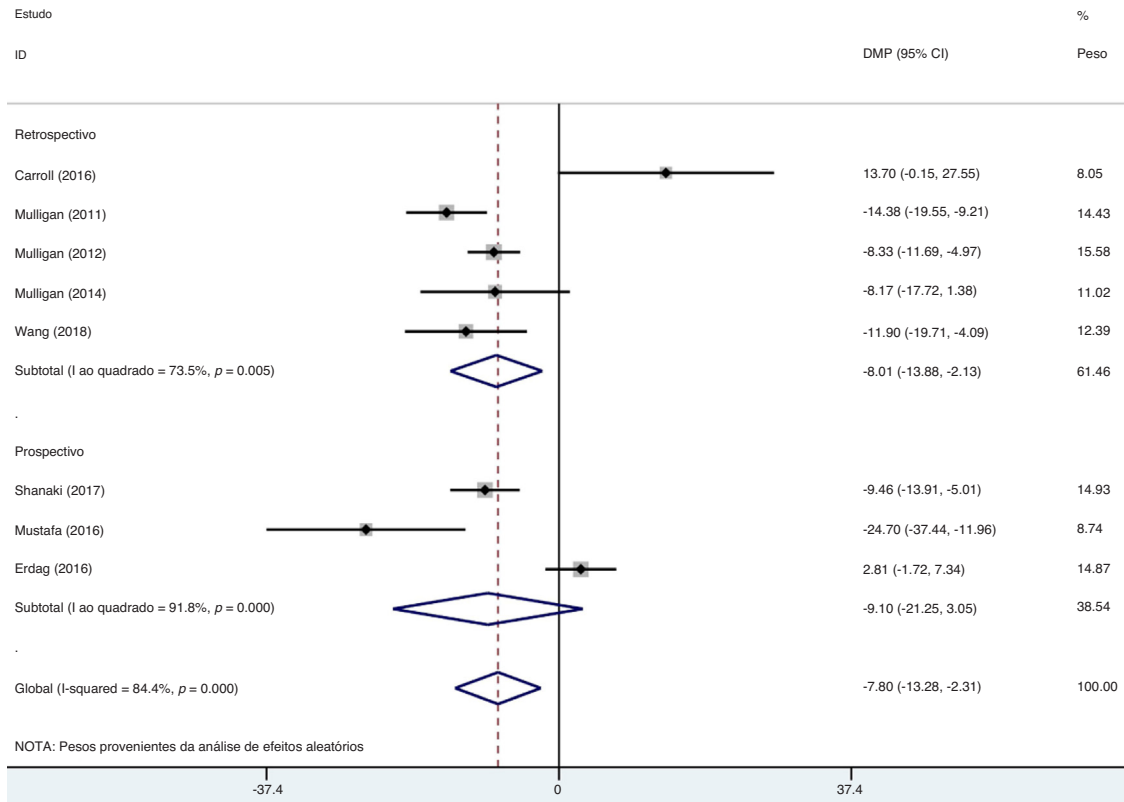


Figura 6 Gráfico em floresta da associação entre a vitamina D sérica e RSC estratificada por desenho do estudo.

Discussão

A vitamina D, que desempenha um papel essencial na anti-inflamação e antiproliferação, é conhecida como um imunomodulador. Após a hidroxilação inicial no fígado, a vitamina D transforma-se no pró-hormônio calcidiol (25(OH)D3), que irá circular e ativar o calcitriol (1,25 (OH) D3) através da 1- α -hidroxilase em tecidos periféricos. Após a ligação ao receptor de vitamina D intracelular (VDR), várias vias de sinalização celular são ativadas.^{21,22} Estudos *in vitro*

mostraram que a 1.25(OH)D3 pode reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, RANTES, eotaxina) em células epiteliais nasossinusais humanas.²³ Além disso, a vitamina D é necessária para a atividade das células T reguladoras e as respostas das células T às infecções.²⁴ Por meio dessas características mencionadas acima, a vitamina D foi considerada um dos importantes fatores que poderiam influenciar a patogênese da RSC. No entanto, conclusões contraditórias foram resumidas por diferentes centros de pesquisa. Portanto, fizemos esta primeira metanálise para

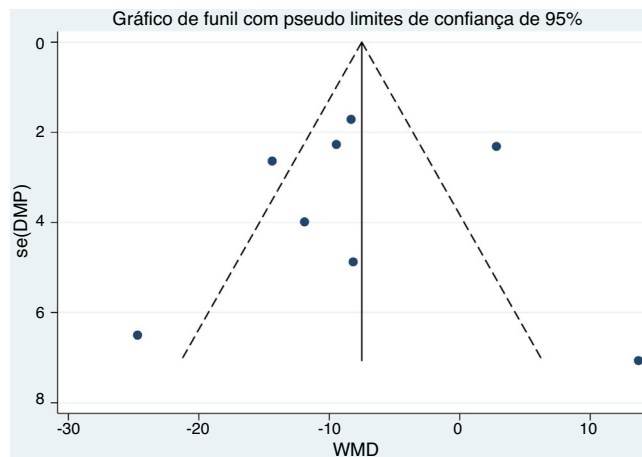


Figura 7 Gráfico de funil da metanálise dos estudos de RSC vs. controles.

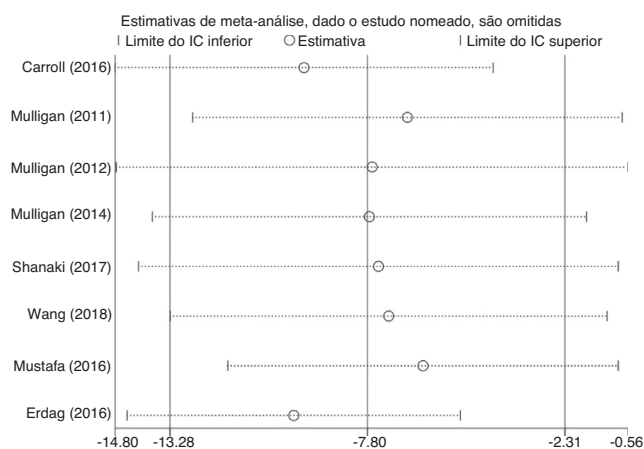


Figura 8 Análise de sensibilidade da relação entre a vitamina D sérica e a RSC.

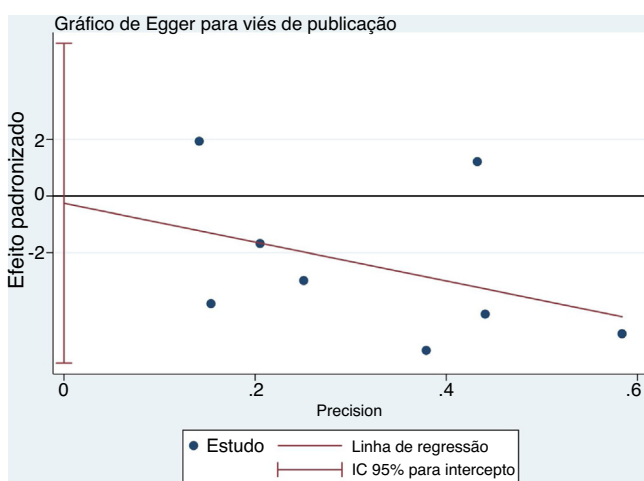


Figura 9 Teste de Egger para viés de publicação.

avaliar a potencial relação entre o nível sérico de vitamina D e a RSC. Durante a elaboração da estratégia de busca, não houve limitação de período. Entretanto, encontramos oito estudos elegíveis para nossa análise.

Foram identificados na presente metanálise 516 casos em 8 estudos relevantes. E o resultado indicou que o baixo nível sérico de vitamina D estava significativamente associado à RSC sob o modelo de efeito aleatório. O baixo nível sistêmico de vitamina D pode interferir com os mecanismos naturais para limitar a inflamação da mucosa, a propriedade antiproliferativa e antiangiogênica que leva a um episódio de RSC.^{25–27} Pacientes com RSC sempre apresentaram níveis séricos de vitamina D mais baixos do que os indivíduos saudáveis. Esse resultado de análise está de acordo com um estudo de Faruk, o qual indicou que a vitamina D é protetora contra o desenvolvimento da sinusite e que a falta de vitamina D pode induzir o aparecimento de celulite pré-septal; também apontou que os sintomas e sinais da RSC poderiam ser aliviados pela administração de vitamina D.²⁸

Entretanto, houve alta heterogeneidade na força das associações entre os estudos. Para melhor explorar essa relação, análises estratificadas foram feitas com base nos

dois diferentes fenótipos da RSC e o achado da análise de subgrupos sugeriu que os níveis séricos mais baixos de vitamina D estavam relacionados a pacientes com RSCcPN e RSCsPN, principalmente aos primeiros. Esse resultado está em acordo com os estudos retrospectivos, que ilustraram que o estado de deficiência de vitamina D era mais prevalente em indivíduos com RSCcPN.^{7–9} O estudo de Wang e Mostafa mostrou que o nível de 25(OH)D3 em pacientes com RSCcPN era significativamente menor do que nos pacientes com RSCsPN.^{7,29} Estudos mostraram que o *status* da vitamina D está associado à expressão sistêmica de células dendríticas, ativação de células T e fator de crescimento de fibroblastos básico em pacientes com RSCcPN. Além disso, ela pode desempenhar uma função anti-inflamatória na RSCcPN através da redução da proliferação de fibroblastos de pólipos nasais e sua secreção de metaloproteinases de matriz e citocinas.¹⁷

Incluindo sexo, etnia, estação do ano, índice de massa corporal e área geográfica, esses fatores eram conhecidos por influenciar aleatoriamente a 25(OH)D sérica. Pinto et al. observaram que os níveis séricos em pacientes negros americanos com RSC eram significativamente menores do que aqueles em grupos controle pareados por etnia e sexo, embora não houvesse diferença significativa entre os indivíduos brancos com a mesma estratégia combinada.⁹ Isso indica que os hábitos da dieta ou a etnia podem ser um fator importante que afeta o nível sérico de vitamina D. Nesta metanálise separamos esses fatores, inclusive estudos em dois subgrupos (EUA e fora dos EUA) para explorar a heterogeneidade dos artigos incluídos. Como a figura 4 demonstrou, o grupo fora dos EUA pareceu apresentar uma diferença de vitamina D sérica entre pacientes com RSC e indivíduos saudáveis. Os diferentes resultados dos dois grupos pode ter sofrido interferência de alguns outros fatores de risco, como a latitude geográfica ou a idade dos pacientes. Por exemplo, os dados mostraram que as pessoas na latitude norte sempre apresentavam um baixo nível sérico de vitamina D devido à menor exposição ao sol. Além disso, observou-se que o envelhecimento também afeta o *status* sérico de vitamina D.³⁰ A homogeneidade dos indivíduos deve ser observada em estudos futuros.

Que seja de nosso conhecimento, esta é a primeira análise cumulativa que comparou o nível sérico de vitamina D em pacientes com RSC e indivíduos saudáveis. Os pontos fortes do presente estudo são: (1) nossa análise incluiu todos os estudos disponíveis que investigaram a associação entre o nível sérico de vitamina D e a RSC e a estratégia de busca e a análise foram feitas de maneira imparcial e sistemática, de acordo com os padrões Cochrane; (2) a análise de sensibilidade e a detecção de viés de publicação sugeriram que a conclusão desta metanálise é bastante estável. Embora nossos resultados forneçam evidências convincentes para apoiar o fenômeno de que o *status* sérico de vitamina D pode ser um fator de risco para a RSC na população geral, também foram encontradas limitações em nosso estudo, assim como em outros estudos observacionais. Por exemplo, apenas 8 estudos foram incluídos e alguns deles não tinham alta qualidade. O fato de que nenhum ensaio clínico randomizado (ECR) foi incluído pode resultar em um viés inevitável. A maioria dos estudos incluídos era retrospectiva, o que implicou um desenho de caso-controle e, portanto, havia viés de seleção e de memória. Em segundo lugar, houve heterogeneidade entre os diferentes estudos. Por meio da análise de

subgrupos, notamos que o fenótipo da RSC pode ser a razão da heterogeneidade nesta metanálise. Por fim, eliminamos alguns estudos publicados por não terem sido escritos em inglês, o que pode levar à deficiência de dados.

Conclusões

Nossa metanálise de 8 estudos ilustra o baixo nível sérico de vitamina D em pacientes com RSC, o que indica que as pessoas podem se beneficiar da suplementação apropriada de vitamina D. Portanto, devido à heterogeneidade da doença, futuramente devem ser feitos ECRs prospectivos mais bem desenhados para validar ainda mais esses achados na população geral.

Financiamento

Bolsa da Deep Underground Space Medical Center Research Foundation da Sichuan University (DUGM201804).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50:1–12.
- Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1431–40.
- Van Cauwenberge P, Van Hoescke H, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6:487–94.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
- Kamen D, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010;88:441–50.
- Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of immune function by vitamin d and its use in diseases of immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:1061–94.
- Mostafa BE, Taha MS, Abd-El Hamid T, Omran A, Lotfy N. Evaluation of vitamin D levels in allergic fungal sinusitis, chronic rhinosinusitis, and chronic rhinosinusitis with polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;6:185–90.
- Schlosser RJ, Soler ZM, Schmedes GW, Storck K, Mulligan JK. Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:196–9.
- Pinto JM, Schneider J, Perez R, De Tineo M, Baroody FM, Naclerio RM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in urban African American subjects with chronic rhino-sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;22:415–7.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.
- Wells GASB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos MTP. The Newcastle- Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Version 5.0.2 updated September 2009. The Cochrane Collaboration. <http://cochrane.org/resources/handbook/>.
- Mulligan JK, Bleier BS, O'Connell B, Mulligan RM, Wagner C, Schlosser RJ. Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:312–20.
- Mulligan JK, White DR, Wang EW, Sansoni SR, Moses H, Yawn RJ, et al. Vitamin D3 deficiency increases sinus mucosa dendritic cells in pediatric chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147:773–81.
- Mulligan JK, Nagel W, O'Connell BP, Wentzel J, Atkinson C, Schlosser RJ. Cigarette smoke exposure is associated with vitamin D3 deficiencies in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:342–9.
- Carroll WW, Schlosser RJ, O'Connell BP, Soler ZM, Mulligan JK. Vitamin D deficiency is associated with increased human sino-nasal fibroblast proliferation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:605–10.
- Erdag O, Turan M, Ucler R, Berköz M, Garca MF, Bozan N, et al. Is Nasal Polyposis Related to Levels of Serum Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Expression? *Med Sci Monit*. 2016;22:4636–43.
- Shanaki M, Doulabi SS, Dilmaghani NA. Circulatory levels of 25-OHD and vitamin D binding protein in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: A case-control study. *Biomed Res*. 2017;28:4625–9.
- Wang F, Yang Y, Chen H. Vitamin D deficiency are associated with subjective disease severity in Chinese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Otolaryngol*. 2019;40:36–9.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
- Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001;15:2579–85.
- Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:482–96.
- Fabri M, Stenger S, Shin DM, Yuk JM, Liu PT, Realegeno S, et al. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med*. 2011;3, 104ra102.
- Yawn J, Lawrence LA, Carroll WW, Mulligan JK. Vitamin D for the treatment of respiratory diseases: is it the end or just the beginning? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:326–37.
- Laufs J, Andrason H, Sigvaldason A, Halapi E, Thorsteinsson L, Jónasson K, et al. Association of vitamin D binding protein variants with chronic mucus hypersecretion in Iceland. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4:63–8.
- Sansoni ER, Sautter NB, Mace JC, Smith TL, Yawn JR, Lawrence LA, et al. Vitamin D3 as a novel regulator of basic fibroblast growth factor in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:191–6.
- Faruk EM, Yousef MM, Mohamed T. Does vitamin D have protective effect on human nasal polyposis: histological and immunohistochemical study. *J Histo Histopathol*. 2014;1:2.
- Wang LF, Lee CH, Chien CY, Chen JY, Chiang FY, Tai CF. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and are correlated with disease severity in Taiwanese patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e162–5.
- Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:187–92.