

DO PRÉ-NATAL À INFÂNCIA, QUAIS OS EFEITOS DA VITAMINA D NA VIDA DE CRIANÇAS COM ASMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

FROM PRENATAL TO CHILDHOOD, WHAT ARE THE EFFECTS OF VITAMIN D ON THE LIVES OF CHILDREN WITH ASTHMA: A REVIEW OF THE LITERATURE

DESDE EL PRENATAL HASTA LA INFANCIA, CUÁLES SON LOS EFECTOS DE LA VITAMINA D EN LA VIDA DE LOS NIÑOS CON ASMA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Breno Marins Ferreira¹

Ramon Fraga de Souza Lima²

RESUMO: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por obstrução, inflamação e hiper-responsividade brônquica. Seu principal mecanismo envolve a ação de células inflamatórias como linfócitos T e eosinófilos, além de mediadores como leucotrienos e citocinas. A vitamina D possui papel importante na modulação do processo inflamatório e na resposta imunológica, sendo sua relação com a asma mediada por diversos mecanismos biológicos complexos. Este trabalho tem como objetivo revisar a literatura científica sobre a influência da vitamina D no manejo da asma em crianças e durante o período pré-natal. A pesquisa foi realizada nas plataformas SciELO e PubMed, e incluiu 25 artigos científicos publicados entre 2018 e 2024, selecionados com base em critérios de inclusão e exclusão. Foram considerados estudos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado controlado e estudo observacional. Os resultados analisados mostraram associação significativa entre os níveis de vitamina D e o controle da asma, sugerindo benefícios no tratamento dessa condição. Conclui-se que a vitamina D pode ter efeito na melhora do quadro asmático infantil, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, sendo um fator importante na asma. O objetivo é abordar sobre os efeitos vitamina D em crianças com asma.

3021

Palavras chave: Vitamina D. Asma. Crianças.

ABSTRACT: Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, characterized by bronchial obstruction, inflammation and hyperresponsiveness. Its main mechanism involves the action of inflammatory cells such as T lymphocytes and eosinophils, in addition to mediators such as leukotrienes and cytokines. Vitamin D plays an important role in modulating the inflammatory process and the immune response, and its relationship with asthma is mediated by several complex biological mechanisms. This study aims to review the scientific literature on the influence of vitamin D on the management of asthma in children and during the prenatal period. The research was carried out on the SciELO and PubMed platforms, and included 25 scientific articles published between 2018 and 2024, selected based on inclusion and exclusion criteria. Studies of the clinical trial, randomized controlled clinical study and observational study type were considered. The results analyzed showed a significant association between vitamin D levels and asthma control, suggesting benefits in the treatment of this condition. It is concluded that vitamin D may have an effect on improving childhood asthma, due to its anti-inflammatory and immunomodulatory properties, being an important factor in asthma. The objective is to address the effects of vitamin D in children with asthma.

Keywords: Vitamin D. Asthma. Children.

¹Aluno do curso de medicina da Universidade de Vassouras.

² Professor e orientador da Universidade de Vassouras. Médico graduado pela Universidade de Vassouras (2016). Especialista em Medicina de Família e Comunidade(2018) e Mestre em Ciências Aplicadas em Saúde(Medicina III) (2022).

RESUMEN: El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por obstrucción, inflamación e hiperreactividad bronquial. Su mecanismo principal involucra la acción de células inflamatorias como los linfocitos T y los eosinófilos, además de mediadores como los leucotrienos y las citocinas. La vitamina D juega un papel importante en la modulación del proceso inflamatorio y de la respuesta inmune, y su relación con el asma está mediada por varios mecanismos biológicos complejos. Este trabajo tiene como objetivo revisar la literatura científica sobre la influencia de la vitamina D en el manejo del asma en niños y durante el período prenatal. La investigación se realizó en las plataformas SciELO y PubMed, e incluyó 25 artículos científicos publicados entre 2018 y 2024, seleccionados con base en criterios de inclusión y exclusión. Se consideraron estudios de tipo ensayo clínico, estudio clínico controlado aleatorizado y estudio observacional. Los resultados analizados mostraron una asociación significativa entre los niveles de vitamina D y el control del asma, sugiriendo beneficios en el tratamiento de esta condición. Se concluye que la vitamina D puede tener efecto en la mejora del asma infantil, debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, siendo un factor importante en el asma. El objetivo es abordar los efectos de la vitamina D en niños con asma.

Palabras clave: Vitamina D. Asma. Niños.

I. INTRODUÇÃO

A asma é a doença crônica mais comum na infância, afetando aproximadamente 6 milhões de crianças nos Estados Unidos. (Sordillo et al., 2019). Sendo assim umas das doenças mais abordadas e estudadas em todo o mundo para elucidar sua fisiopatologia e, modelos de tratamento. A asma pediátrica tem uma natureza imunológica e inflamatória significativa. (Mohammadzadeh, Darvish, Qujeq, Hajiahmadi & Vaghari-Tabari 2020). É uma doença inflamatória crônica das vias aéreas associada a maior morbidade, carga para o paciente e qualidade de vida ruim, bem como custos substanciais de saúde e sociais, tornando-se rapidamente uma prioridade de saúde pública. (Papamichael et al., 2020). Os principais sintomas incluem dificuldade para respirar, chiado no peito, tosse e sensação de aperto no peito. Existem evidências substanciais que apontam para a vida inicial como uma janela crítica para o desenvolvimento de doenças, começando já no ambiente intrauterino. (Hjelmsø et al., 2020). Essas manifestações podem ser desencadeadas por fatores como alérgenos, poluição, exercícios físicos, infecções respiratórias e estresse. A asma varia em gravidade e pode ser controlada com medicamentos, controle do ambiente e estudos têm observado robustas relações com moduladores imunológicos como o IgE e a vitamina D (S Chen et al., 2021).

A vitamina D possui múltiplas funções na saúde de crianças e adolescentes. O receptor de vitamina D é expresso em várias células do sistema imunológico, como macrófagos, monócitos, células dendríticas e células natural killer, bem como em linfócitos B e T. A ligação

da forma ativa da vitamina D ao seu receptor leva a um aumento da atividade imunomoduladora que mantém o equilíbrio entre a resposta imune celular (Th_1) e a resposta humorada (Th_2), além de estimular células T reguladoras. (Peçanha et al.,2019). Baseando-se em suas funções no organismo e na fisiopatologia da asma, começou-se a se estudar sobre a relação que poderia existir perante as duas entidades, avaliando assim os efeitos da suplementação dessa substância, também como a avaliação de seu nível no organismo e a possível associação com essa comorbidade. (Brustad et al.,2022)

Evidências de vários estudos sugerem que baixas concentrações séricas de vitamina D em mulheres grávidas contribuem para sibilos recorrentes e asma na prole na primeira infância sendo, o baixo nível materno de vitamina D foi associado a maior risco de resultados respiratórios adversos em seus bebês, um grupo com alto risco de desenvolver asma na infância. (Shadid et al.,2023; Jensen, Murphy, Gibson, Mattes & Camargo Jr., 2018).

Nos últimos anos, inúmeros estudos prospectivos e retrospectivos foram publicados que demonstram um risco aumentado de exacerbações e hospitalizações por asma em crianças com hipovitaminose D. (Herrera, Weisstaub, Herrera & Pinto.,2023). Estudos esses de suma importância para a sociedade, visto que exacerbações graves de asma causam morbidade e custos significativos tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde, sendo uma das principais causas de utilização e maiores custos de cuidados de saúde. Em 2018, as exacerbações de asma levaram a mais de 546 000 visitas ao pronto-socorro (PS) e 80 000 internações. (Forno et al.,2020).

3023

A presença de deficiência de vitamina D prevê efetivamente um risco aumentado de asma brônquica não controlada em crianças. O nível sérico de vitamina D também está relacionado à função pulmonar. Portanto, a normalização dos níveis séricos de vitamina D pode ter um efeito benéfico na melhora do controle da asma no complexo de manejo e medidas preventivas da asma. (Bugadze, Manjavidze & Jorjolian.,, 2018).

Por outro lado, alguns estudos não encontraram significativa associação entre Vitamina D e Asma. Em resumo, a suplementação de vitamina D, em comparação com o placebo, não teve efeito significativo nos níveis de IgE total ou IgE para cada um dos dois alérgenos comuns (ácaro da poeira e barata) em crianças com asma e baixos níveis de vitamina D. Em alguns estudos os resultados não suportam a recomendação de suplementação de vitamina D para atenuar o grau de atopia e asma nessa população. (Jat et al.,2020 ;Rosser et al.,2022). Outro importante achado foi que, foi encontrado possível efeito protetor importante da vitamina D

utilizada no pré-natal sobre o sibilo persistente aos 3 anos de idade porém, não se confirmado até foi aos 6 anos de idade.(Brustad et al.,2019).

A asma pediátrica ainda acomete muitas crianças em todo o mundo, sendo observado grande associação dessa enfermidade com a Vitamina D (Kalmarzi et al.,2020), que é o intuito desse estudo esclarecer. Baseado nesses estudos e na grande prevalência e importância desse tema, o principal objetivo dessa revisão integrativa de literatura foi avaliar os efeitos da Vitamina D em relação a asma em pacientes pediátricos desde o pré-natal até a infância.

2. METODOLOGIA

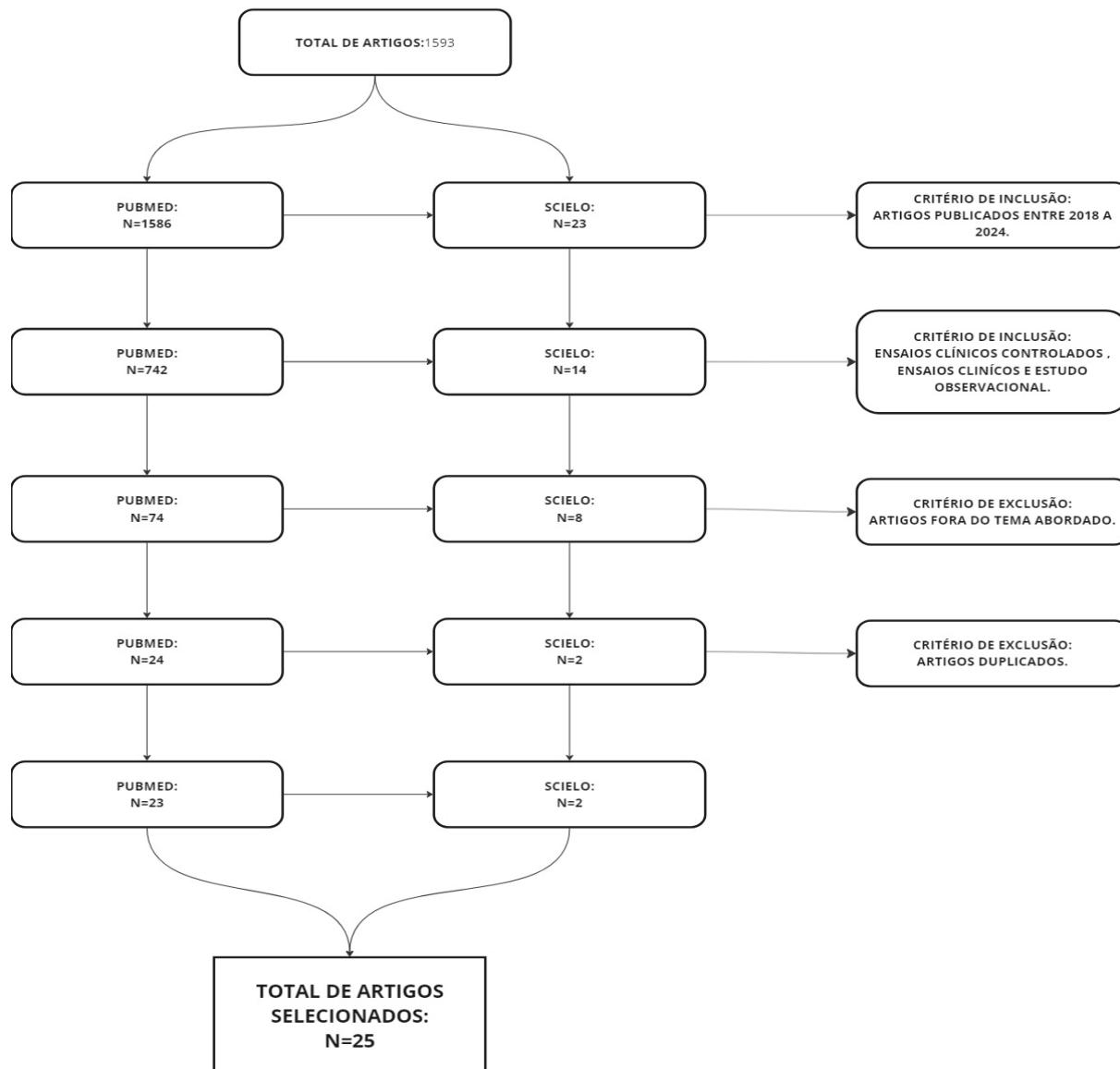
Este é um estudo com uma abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal, realizado através de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o SciELO e a National Library of Medicine (PubMed). A busca dos artigos foi realizada considerando os descritores “vitamin D” e “asthma”, utilizando o “AND” para associá-los. A revisão da literatura foi conduzida em várias etapas: definição do tema, determinação dos critérios de elegibilidade, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, pesquisa nas bases de dados, avaliação das informações coletadas, análise dos estudos identificados e apresentação dos resultados. (Chen et al., 2021 & Mengdi Lu et al., 2020). Foram considerados para o estudo artigos publicados nos últimos 6 anos (2018-2024); Entre esses, artigos de tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado controlado e estudo observacional. Desses foram desclassificados os artigos que não tinha foco no uso da substância em crianças e no pré-natal, e artigos fora do tema preestabelecido.

3024

3. RESULTADOS

Pelos critérios de buscas foram encontrados 1593 artigos. Desses, 1586 na base de dados PubMed, e 23 trabalhos na base de dados SciELO. Após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados um total de 25 trabalhos, sendo desses 24 na base de dados Pub Med e 2 na base de dados SciELO, porém um artigo foi retirado da análise por estar duplicado dentro da base de dados do PubMed, ficando com um total de 25 trabalhos, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e SciELO.



3025

Desses 25 artigo selecionados, 4 são ensaios clínicos, 1 é estudo observacional e 20 são de ensaios clínicos controlados. Dos trabalhos selecionados, 6 estudos não observaram nenhuma ligação entre os níveis de vitamina D e a asma, e nem mesmo a melhora por sua suplementação, sendo 5 desses estudos realizados em crianças e 1 em grávidas no pré-natal. Outro estudo isolado demonstrou que o uso dessa substância no pré-natal melhora bastante a microbiota pulmonar do feto, mas não demonstrou associação direta com a asma. Por fim, outros 18 artigos demonstraram significativa correlação da Vitamina D com a melhora significativa dessa comorbidade, seja em grávidas em pré-natal ou até mesmo nas crianças diretamente.

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e conclusões observadas.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Conclusões observadas
Herrera María, Weisstaub Gerardo, Herrera Ana, Pinto Ricardo.	2023	Ensaio controlado randomizado (n=117)	A maioria das crianças asmáticas da mostra apresenta hipovitaminose D, sendo maior a porcentagem de déficit nos hospitalizados, o que não se associa à maior severidade da hospitalização.
Shadid IL, Brustad N, Lu M. et al	2023	Ensaio controlado randomizado (n=800)	Uma dose de vitamina D de 4400 UI pode ter um papel preventivo no desenvolvimento de asma ou sibilância recorrente na prole no início da vida.
Brustad N, Yang L, Chawes BL. Et al.	2023	Ensaio controlado randomizado (n= 736)	Suplementação de vitamina D em altas doses durante a gravidez demonstrou um risco reduzido de crupe (reduzindo assim crises de asma).
Aparicio A, Gold DR, Weiss ST. Et al.	2023	Ensaio controlado randomizado (n= 114)	Demonstra que um nível adequado de vitamina D na mãe foi considerado protetor contra processos de inflamação das vias aéreas.
Nasantogtokh E, Ganmaa D, Altantuya S, Amgalan B. et al.	2023	Ensaio controlado randomizado (n=360)	Os filhos de mulheres grávidas que usaram vitamina D em doses acima de 600 UI/dia apresentaram menores riscos de doenças respiratórias.
Rosser FJ, Han YY, Forno E. et al.	2022	Ensaio controlado randomizado (n= 174)	A suplementação de vitamina D (4000 UI/d), não tem efeito significativo nos níveis séricos de IgE total em crianças com asma e baixo nível de vitamina D.
Swangtrakul N, Manuyakorn W, Mahachoklertw attana P. et al.	2022	Ensaio controlado randomizado (n= 84)	O tratamento com vitamina D em crianças asmáticas que tiveram deficiência de vitamina D pode não ter efeito benéfico de curto prazo na função pulmonar. A suplementação de vitamina D em todos os pacientes asmáticos precisa de mais estudos.
Jat KR, Goel N, Gupta N. et al.	2021	Ensaio controlado randomizado (n= 250)	A suplementação de vitamina D (1000 UI/dx') em crianças asmáticas com deficiência de vitamina D não melhorou o controle da asma.
Andújar-Espínosa R, Salinero-González L. et al.	2021	Ensaio controlado randomizado (n= 112)	Na deficiência de vitamina D, a suplementação com calcifediol oral semanal, melhorou o controle da asma ao longo de 6 meses. São necessárias mais pesquisas para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo.

Lu M, Litonjua AA, O'Connor GT. Et al.	2021	Ensaio controlado randomizado (n= 806)	Este estudo sugere um papel protetor da Vitamina D durante a gravidez, na atenuação do risco conferido pela asma materna à asma infantil ou ao desenvolvimento de sibilância recorrente.
Chen YS, Mirzakhani H, Lu M. et al.	2021	Ensaio controlado randomizado (n= 414)	Uso pré-natal de vitamina D no terceiro trimestre em mães, mostra efeito protetor, do risco basal entre asma e rinite alérgica.
Thakur C, Kumar J, Kumar P. et al.	2021	Ensaio controlado randomizado (n=60)	A suplementação de vitamina D como adjuvante ao tratamento padrão não melhora o controle da asma em crianças.
Papamichael MM, Itsiopoulos C, Lambert K. et al.	2020	Ensaio controlado randomizado (n= 64)	Em resumo, níveis séricos suficientes de vitamina D melhoraram a função ventilatória em resposta a uma intervenção dietética em crianças asmáticas.
Kalmarzi RN, Ahmadi S, Rahehagh R. et al.	2020	Ensaio Clínico (n=68)	Pode-se concluir que a prescrição de vitamina D é muito eficaz na melhora do estado clínico de crianças asmáticas.
Mohammadzad eh I, Darvish S, Qujeq D. et al.	2020	Ensaio controlado randomizado (n=100)	A deficiência de vitamina D está associada à gravidade da exacerbação e aos níveis séricos de IgE em pacientes com asma, possivelmente por IgE.
Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N. et al.	2020	Ensaio controlado randomizado (n=806)	Não houve efeito significativo da suplementação materna com 4400 UI de vitamina D por dia na incidência de asma ou sibilância recorrente aos 6 anos de idade.
Hjelmsø MH, Shah SA, Thorsen J. et al.	2020	Ensaio controlado randomizado (n=695)	Vitamina D usada no pré-natal influencia a microbiota pulmonar da criança, porém nenhum dos efeitos foi estatisticamente significativo, sugerindo que as mudanças microbianas observadas tiveram um efeito menor ou nenhum efeito no risco posterior de asma.
Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W. et al.	2020	Ensaio controlado randomizado (n= 192)	A vitamina D adicionada em crianças de idade escolar com insuficiência de vitamina D e asma persistente, a suplementação de vitamina D não levou a uma melhora significativa no tempo até uma exacerbação grave da asma.
Sordillo JE, Rifas-Shiman SL, Switkowski K. et al.	2019	Ensaio clínico (n= 996)	Foram identificados potenciais nutrientes protetores pré-natais (vitamina D e PUFA's n-3), bem como exposições adversas pré-natais a pró-oxidantes que podem alterar o risco de asma e doenças alérgicas.

Mensink-Bout SM, van Meel ER, de Jongste JC. Et al.	2019	Ensaio clínico (n= 495)	Resultados sugerem que as concentrações maternas de 25-hidroxivitamina D no meio da gestação podem influenciar o desenvolvimento pulmonar.
Brustad N, Eliasen AU, Stokholm J. et al.	2019	Ensaio controlado randomizado (n= 581)	O possível efeito protetor clinicamente importante da vitamina D no chiado persistente aos 3 anos de idade não foi encontrado aos 6 anos de idade.
Peçanha Mirna, Freitas Rodrigo, Moreira Tiago. Et al.	2019	Estudo observacional (n=124)	As concentrações de vitamina D foram diretamente associadas à suplementação de vitamina D até os 2 anos de idade e foram inversamente associadas a eventos de sibilância no primeiro ano de vida.
Jensen ME, Murphy VE, Gibson PG. et al.	2019	Ensaio controlado randomizado (n=52)	O baixo status materno de vitamina D foi associado a maior risco de desfechos respiratórios adversos em seus bebês, um grupo de alto risco de desenvolver asma infantil.
Mirzakhani H, Al-Garawi AA, Carey VJ. Et al.	2019	Ensaio controlado randomizado (n=169)	A suplementação de vitamina D em mulheres grávidas (4000UI), foi protetora para risco de sibilância recorrente no primeiro ano de vida.
Bugadze L, Manjavidze N, Jorjolian L.	2018	Ensaio clínico (N=50)	A normalização dos níveis séricos de vitamina D pode ter efeito benéfico na melhora do controle da asma no complexo de tratamento da asma e medidas preventivas.

3028

4. DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo demonstraram que dos vinte e cinco artigos selecionados apenas seis artigos não correlacionam efeito direto entre Vitamina D e Asma em crianças, sugerindo então que existe uma relação entre as duas entidades. Sabe-se em relação a asma que IgE específica para alérgenos e IgE total são biomarcadores-chave de asma, rinite alérgica e dermatite atópica em crianças. (Mohammadzadehet al., 2020) Além disso, a IgE total é um alvo terapêutico importante em crianças com asma grave. (J Rosser et al., 2022; Kalmarzi et al., 2020). Já a vitamina D tem um efeito imunomodulador significativo placentário que age diretamente no embrião ainda no útero (Nasantogtokh et al., 2023), e ainda efeitos em pacientes pediátricos, a vitamina D suprime as citocinas pró-inflamatórias Interleucina-17 e IL-13 e promove citocinas anti-inflamatórias como IL-10. (Papamichael et al., 2020) Assim, a vitamina D possui uma série

de efeitos biológicos e imunomoduladores que podem ser importantes na regulação de mecanismos-chave na asma.

Entretanto, esse não parece o único efeito em relação a asma pois, o receptor de vitamina D é expresso em várias células do sistema imunológico, como macrófagos, monócitos, células dendríticas e células natural killer, bem como em linfócitos B e T (Sordillo et al., 2019), e na produção de peptídeos antimicrobianos e na produção das proteínas de junção estreita caderinas,(Hjelmsø et al., 2020)o que reserva ao paciente pediátrico uma maior proteção em seus primeiros anos de vida. Observa-se uma ligação da forma ativa da vitamina D ao seu receptor, e leva a um aumento da atividade imunomoduladora que mantém o equilíbrio entre a resposta imune celular (Th_1) e a resposta humoral (Th_2) de suma importância na resposta inata em crianças com asma. (Peçanha et al., 2022; Papamichael et al., 2020). Outra explicação plausível para esse efeito protetor e aumento do volume expiratório no primeiro segundo (importante teste diagnóstico da asma) é que a vitamina D pode melhorar a função pulmonar, influenciando as vias aéreas remodelando e afetando o movimento das células musculares lisas. crescimento e contratilidade, síntese de colágeno e inibindo metaloproteinase de matriz e proliferação de fibroblastos, (Papamichael et al., 2020) o que reduziria broncoespasmos e remodelamento pulmonar, permitindo assim uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

3029

Viu-se também, que os níveis mais altos de vitamina D no cordão umbilical de mulheres grávidas está associado há expressão de genes que possuem um papel protetor na asma, como o gene *Lyn*, é um inibidor da cinase Lyn e expresso em células hematopoiéticas. Estudos anteriores sugerem um papel essencial de *Lyn* na sinalização alfa de IL5R e no efeito antiapoptótico de IL-5 em eosinófilos. Além de outros genes que ainda precisam de melhor elucidação, como o Notch1 e PHF12. (Mirzakhani et al., 2019).

Entre os diversos efeitos dessa vitamina da asma pediátrica, revelou-se que crianças com níveis séricos mais altos de vitamina D no sangue tem menos casos e exacerbações pela asma, pois estudos laboratoriais sugeriram que a vitamina D estimula a expressão de peptídeos antibacterianos, como catelicidina e filagrina, fortalecendo a imunidade inata e aumentando a capacidade microbicida contra fungos, vírus e bactérias, especialmente S. (Peçanha et al., 2019).

Outro fator de suma importância é que muitos estudos revelaram que pacientes asmáticos e atópicos possuem previamente níveis séricos mais baixos dessa substância.(Shadid et al., 2023; Herrera et al., 2023)O nível de vitamina D em pessoas sob um esquema de suplementação não depende apenas da dose atribuída, mas pode ser determinado por uma

infinidade de fatores, como seu nível de vitamina D na linha de base, exposição à luz solar, dieta, eficiência do fígado em converter a vitamina D absorvida em sua forma sérica, adesão ao tratamento e certas condições de saúde ou predisposições genéticas. (Aparicio et al., 2023)

Abordando sobre a medição de Vitamina D no pré-natal foi visto que, entre as mulheres com asma, em comparação com aquelas com insuficiência de Vitamina D precoce e tardia, as mulheres com insuficiência dessa vitamina precoce, mas suficiência tardia, tiveram um risco reduzido de 50% de asma/sibilos recorrentes na prole; a maior redução de risco 65% foi observada entre mulheres com suficiência de vitamina d no início e no final da gravidez, (Mengdi Lu et al., 2021) o que demonstra um papel protetor quanto mais precoce o uso dessa substância. O fato é que, mães com diagnóstico de asma possuem duas vezes mais chances de terem filhos que desenvolvam asma, sendo essa avaliação dos níveis de vitamina de ainda mais importantes.(níveis suficientes $\geq 30\text{ng/mL}$) (Mengdi Lu et al., 2021). Outro estudo similar demonstrou que mães receberam uma das três doses de vitamina D (600, 2000 ou 4000 UI diariamente) e que mães expostas a menor dose dessa substância (600UI) possuem cerca de duas vezes mais chances da prole desenvolver comparada aquelas que utilizaram as maiores doses. (Nasantogtokh et al .,2023)

Parte da literatura analisada mostrou que, a suplementação de vitamina D em altas doses em comparação com a dose padrão durante a gravidez não foi associada ao risco de asma da criança aos 6 anos de idade, momento em que um diagnóstico pode ser estabelecido usando medidas tradicionais. Também não houve associações com a função pulmonar ou hiperreatividade brônquica, que são elementos-chave na patogênese da asma, e nenhuma associação com resultados de alergia, sugerindo que um benefício não foi negligenciado. O possível efeito protetor clinicamente importante da vitamina D no chiado persistente aos 3 anos de idade não foi encontrado aos 6 anos de idade. (Brustad et al., 2019) A vitamina D tem efeitos pleiotrópicos no útero e no pós-natal, particularmente com relação ao desenvolvimento pulmonar e à função imunológica relacionada à asma. Estudos em modelos murinos estabeleceram que a deficiência de vitamina D durante a gravidez leva à simplificação alveolar e ao desenvolvimento prejudicado das vias aéreas na prole. A suplementação pré-natal de vitamina D elimina a maioria dos efeitos pulmonares prejudiciais na prole de mães com deficiência de vitamina D, com grande efeito até os 3 anos, porém não se estende aos 6 anos onde o pulmão já é maduro. (Litonjua et al.,2020)

Há ainda a não associação da suplementação com a asma. A vitamina D não prolongou significativamente o tempo até uma exacerbação grave de asma, e não prolongou significativamente o tempo até uma primeira exacerbação grave induzida por vírus em comparação com o placebo. (Forno et al., 2020; Thakur et al., 2021). Embora o número de crianças sensibilizadas a qualquer alérgeno não tenha diferido significativamente entre os grupos, as crianças que nasceram de mães no grupo da vitamina D tiveram menos resultados positivos de testes de IgE específicos do que as crianças nascidas de mães no grupo de controle. A suplementação de vitamina D, comparada ao placebo, não tem efeito significativo nos níveis séricos de IgE total, IgE para ácaros ou IgE para baratas em crianças com asma e baixos níveis de vitamina D. (Rosser et al., 2022)

A maioria das análises foi nula, embora tenha havido um efeito pequeno, mas incerto, da suplementação pré-natal na resistência total e periférica das vias aéreas. As análises de acordo com o nível médio de vitamina D pré-natal mostraram que níveis mais altos estavam associados a menor resistência das vias aéreas e melhores índices espirométricos de função pulmonar, porém ainda sem resultados significativo direto em relação a asma. A maioria das análises secundárias também foi nula, embora tenha havido um efeito pequeno, mas incerto, da suplementação pré-natal na resistência total e periférica das vias aéreas. As análises de acordo com o nível médio de vitamina D pré-natal mostraram que níveis mais altos estavam associados a menor resistência das vias aéreas e melhores índices espirométricos de função pulmonar. (Litonjua et al., 2020)

3031

Existe uma falta de clareza em relação à dose e duração da suplementação de vitamina D que pode ser eficaz no controle da asma. Estudos adicionais podem ser considerados para ver se a suplementação de vitamina D pode ser útil em um subconjunto específico de crianças asmáticas com deficiência de vitamina D, por exemplo, asma mal controlada ou se doses maiores por mais tempo podem ser úteis. Ainda assim, requer cautela, pois pode levar à Hipervitaminose. (Jat et al., 2021; Swangtrakul et al., 2022)

O que se pode ver em uma parte da literatura foi que, mesmo estabelecendo uma correlação concreta e com muitas evidências de diminuição do risco e da gravidade da asma em crianças, mecanismos fisiopatológicos ainda precisam ser melhores elucidados. (Jensen et al., 2019; Bugadze et al., 2018). Temos que a suplementação com calcifediol oral semanal, em comparação com placebo, melhorou o controle da asma ao longo de 6 meses. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo. (Andújar-Espinosa et al., 2021).

Esse fato dificulta o entendimento e uma maior confiabilidade sobre o tema, o que demanda estudos mais complexos e concretos sobre o tema.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas com grande prevalência na população pediátrica em todo mundo, essa doença caso mal controlada pode ser muito maléfica, podendo atrasar o desenvolvimento da criança, gerar muitos custos para o sistema de saúde e ser potencialmente fatal. Enfermidade essa que pode ser controlada e amenizada de diversas formas e dentre elas há diversas evidências sobre o uso de Vitamina D, justificada por diversos mecanismos de ação, principalmente em relação as ações no sistema imune. Dessa forma é fundamental que os profissionais da área da saúde compreendam suas ações nessa comorbidade tão comum e, avaliem a melhor conduta a ser tomada para cada paciente que dentre as diversas opções terapêuticas já bem estabelecidas na literatura possam ter também essa substância como uma forte aliada no combate dessa comorbidade, com intuito de, controlar crises, diminuir tempo de hospitalização e sendo assim promover uma melhor qualidade de vida dos pacientes e menores gastos do sistema de saúde.

3032

REFERÊNCIAS

- ANDÚJAR-ESPINOSA, R; SALINERO-GONZÁLEZ, L; ILLÁN-GÓMEZ, F. et al. Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. *Thorax*. v. 76, n. 2, p. 126-133, 2021.
- APARICIO, A; GOLD, DR; WEISS, ST. et al. Association of Vitamin D Level and Maternal Gut Microbiome during Pregnancy: Findings from a Randomized Controlled Trial of Antenatal Vitamin D Supplementation. *Nutrients*. v. 15, n. 9, p. 2059, 2023.
- BRUSTAD, N; ELIASSEN, AU; STOKHOLM, J. et al. High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Asthma in Offspring at the Age of 6 Years. *JAMA*. 2019 v. 321, n. 10, p. 1003-1005, 2019.
- BRUSTAD, N; YANG, L; CHAWES, BL. et al. Fish Oil and Vitamin D Supplementation in Pregnancy Protect Against Childhood Croup. *Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. v. 11, n. 1, p. 315-321, 2023.
- BUGADZE, L; MANJAVIDZE, N; JORJOLIANI, L. et al. ASTHMA CONTROL STATUS AND LUNG FUNCTION IN RELATION TO VITAMIN D LEVEL IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA. *Georgian Med News*. v. 283, p. 115-118, 2018.

CHEN, YS; MIRZAKHANI, H; LU, M. et al. The Association of Prenatal Vitamin D Sufficiency With Aeroallergen Sensitization and Allergic Rhinitis in Early Childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. v. 9, n. 10, p. 3788-3796.e3, 2021.

FORNO, E; BACHARIER, LB; PHIPATANAKUL, W. et al. Effect of Vitamin D₃ Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. v. 324, n. 8, p. 752-760, 2020.

HERRERA, MARÍA; WEISSTAUB, GERARDO; HERRERA, ANA. et al. Risk of vitamin D deficit in asthmatic children hospitalized in the north area of Santiago. *Nutrición Hospitalaria*. v. 40, n. 2, p. 1699-5198, 2023.

HJELMSØ, MH; SHAH, AS; THORSEN, J. et al. Prenatal dietary supplements influence the infant airway microbiota in a randomized factorial clinical trial. *Nature communicaton*. v. 22, n. 11, p. 426, 2020.

JAT, KR; GOEL, N; GUPTA, N. et al. Efficacy of vitamin D supplementation in asthmatic children with vitamin D deficiency: A randomized controlled trial (ESDAC trial). *Pediatric Allergy and Immunology*. v. 32, n. 3, p. 479-488, 2021.

JENSEN, ME; MURPHY, VE; GIBSON, PG. et al. Vitamin D status in pregnant women with asthma and its association with adverse respiratory outcomes during infancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. v. 32, n. 11, p. 1820-1825, 2019.

KALMARZI, RN; AHMADI, S; RAHEHAGH, R. et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcomes of Asthmatic Children with Vitamin D Insufficiency. *Endocrine Metabolic & Immune Disorders Drugs Targets*. v. 20, n. 1, p. 149-155, 2020. 3033

LITONJUA, AA; CAREY, VJ; LARANJO, N. et al. Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *The New England Journal of Medicine*. v. 382, n. 6, p. 525-533, 2020.

LU, M; LITONJUA, AA; O'CONNOR, GT. et al. Effect of early and late prenatal vitamin D and maternal asthma status on offspring asthma or recurrent wheeze. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. v. 147, n. 4, p. 1234-1241.e3, 2021.

MENSINK-BOUT, SM; VAN, MEEL ER; DE JONGSTE, JC. et al. Maternal and neonatal 25-hydroxyvitamin D concentrations and school-age lung function, asthma and allergy. The Generation R Study. *Clinical & Experimental Allergy*. v. 49, n. 6, p. 900-910, 2019.

MIRZAKHANI, H; AL-GARAWI, AA; CAREY, VJ. et al. Expression network analysis reveals cord blood vitamin D-associated genes affecting risk of early life wheeze. *Thorax*. v. 74, n. 2, p. 200-202, 2019.

MOHAMMADZADEH, I; DARVISH, S; QUJEQ, ET AL. D. Association of serum 25-OH vitamin D₃ with serum IgE and the Pediatric Asthma Severity Score in patients with pediatric asthma. *Allergy & Asthma Proceedings*. v. 41, n. 2, p. 126-133, 2020.

NASANTOGTOKH, ERDENEBILEG; GANMAA, DAVAASAMBUU; ALTANTUYA, SHIRCHINJAV. Maternal vitamin D intakes during pregnancy and child health outcome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. v. 238, p. 106411, 2023.

PAPAMICHAEL, MM; ITSIOPoulos, C; LAMBERT, K. et al. Sufficient vitamin D status positively modified ventilatory function in asthmatic children following a Mediterranean diet enriched with fatty fish intervention study. *Nutrition Research*. v. 82, p. 99-109, 2020.

PEÇANHA, MB; FREITAS, RB; MOREIRA, TR. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. v. 11, n. 45, p. 20170431, 2019.

ROSSER, FJ; HAN, YY; FORNO, E. et al. Effect of vitamin D supplementation on total and allergen-specific IgE in children with asthma and low vitamin D levels. *Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. v. 149, n. 1, p. 440-444.e2, 2022.

SHADID, IL; BRUSTAD, N; LU, M. et al. The Impact of Baseline 25-Hydroxyvitamin D Level and Gestational Age on Prenatal Vitamin D Supplementation to Prevent Offspring Asthma or Recurrent Wheezing. *The American Journal of Clinical Nutrition*. v. 117, n. 6, p. 1342-1352, 2023.

SORDILLO, JE; RIFAS-SHIMAN, SL; SWITKOWSKI, K. et al. Prenatal oxidative balance and risk of asthma and allergic disease in adolescence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*. v. 144, n. 6, p. 1534-1541.e5, 2019

SWANGTRAKUL, N; MANUYAKORN, W; MAHACHOKLERTWATTANA, P. et al. Effect of vitamin D on lung function assessed by forced oscillation technique in asthmatic children with vitamin D deficiency: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. v. 40, n. 1, p. 22-30, 2022. 3034

THAKUR, C; KUMAR, J; KUMAR, P. et al. Vitamin-D supplementation as an adjunct to standard treatment of asthma in children: A randomized controlled trial (ViDASTA Trial). *Pediatric Pulmonology*. v. 56, n. 6, p. 1427-1433, 2021.