

## O USO DE VITAMINA D E O EFEITO SOBRE A ASMA NAS CRIANÇAS: REVISÃO INTEGRATIVA

THE USE OF VITAMIN D AND THE EFFECT ON ASTHMA IN CHILDREN: AN INTEGRATIVE REVIEW

EL USO DE VITAMINA D Y EL EFECTO SOBRE EL ASMA EN NIÑOS: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Danilo Freires Garcia<sup>1</sup>  
Hélcio Serpa de figueiredo Júnior <sup>2</sup>

**RESUMO:** A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, afeta tanto o sistema respiratório como o imunológico, vem aumentando no Brasil e acarreta um problema para a saúde pública devido morbimortalidade juntamente com a deficiência da Vitamina D<sub>3</sub> (vit D<sub>3</sub>) pois apresenta consequências na qualidade de vida. Diante disso, compreender a relação da suplementação da vit D<sub>3</sub> nas gestantes e/ou crianças com a exacerbação do quadro da asma na população pediátrica é fundamental. Realizou uma revisão integrativa da literatura no mês de Março de 2021. Pesquisou artigos científicos nas bases de dados PubMed e BVS com os seguintes Descritores em Ciência da Saúde: “Asthma AND Children AND Vitamin D”. 22 artigos foram analisados nos quais abordavam o efeito da suplementação da vit D<sub>3</sub> em gestantes, crianças e a associação com a asma. Cinco artigos envolveram a suplementação em crianças porém sem correlacionar o nível sérico de vit D e asma; quinze artigos analisaram o nível sérico dessa vitamina em mães e crianças, percebeu que quanto menor o nível sérico de vit D<sub>3</sub> nos participantes, maiores as exacerbações asmáticas; dois artigos abordaram a suplementação na gestante e encontraram redução de asma nos neonatos. A vit D<sub>3</sub> tem receptores em várias células do corpo humano, incluindo a musculatura lisa e epitélio do trato respiratório e é responsável por modular a resposta inflamatória na asma, apesar da fisiopatologia não completamente clara. Porém, é divergente os resultados da suplementação para a prevenção e exacerbação da asma em crianças, necessitando de mais estudos.

1286

**Palavras-chave:** Asma. Criança. Vitamina D.

**ABSTRACT:** Asthma is a chronic inflammatory disease of the lower airways, affects both the respiratory and immune systems, has been increasing in Brazil and poses a problem for public health due to morbidity and mortality along with Vitamin D<sub>3</sub> deficiency (vit D<sub>3</sub>) as it has consequences for quality of life. Therefore, understanding the relationship between vit D<sub>3</sub> supplementation in pregnant women and/or children with the exacerbation of asthma in the pediatric population is essential. Conducted an integrative literature review in March 2021. Searched scientific articles in PubMed and BVS databases with the following Health Science Descriptors: “Asthma AND Children AND Vitamin D”. 22 articles were analyzed in which they addressed the effect of vit D<sub>3</sub> supplementation in pregnant women, children and its association with asthma. Five articles involved supplementation in children, but without correlating serum vit D and asthma; fifteen articles analyzed the serum level of this vitamin in mothers and children, noticing that the lower the serum level of vit D<sub>3</sub> in the participants, the greater the asthma exacerbations; two articles addressed supplementation in pregnant women and found a reduction in asthma in newborns. Vit D<sub>3</sub> has receptors in several cells of the human body, including smooth muscle and respiratory tract epithelium, and is responsible for modulating the inflammatory response in asthma, despite the pathophysiology not completely clear. However, the results of supplementation for the prevention and exacerbation of asthma in children are divergent, requiring further studies.

**Keywords:** Asthma. Children. Vitamin D.

<sup>1</sup> Discente de graduação do curso de Medicina, Universidade de Vassouras – Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup> Professor da universidade de vassouras. Médico - Pós graduado em geriatria e bioquímica.

**RESUMEN:** El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias inferiores, afecta tanto al sistema respiratorio como al inmunológico, viene aumentando en Brasil y representa un problema de salud pública por morbilidad y mortalidad junto con la deficiencia de vitamina D<sub>3</sub> (vit D<sub>3</sub>) como tiene consecuencias en la calidad de vida. Por lo tanto, es fundamental comprender la relación entre la suplementación con vit D<sub>3</sub> en mujeres embarazadas y/o niños y la exacerbación del asma en la población pediátrica. Realizó una revisión integradora de la literatura en marzo de 2021. Buscó artículos científicos<sup>1</sup> en las bases de datos PubMed y BVS con los siguientes descriptores de ciencias de la salud: "Asthma AND Children AND Vitamin D". Se analizaron 22 artículos en los que se abordaba el efecto de la suplementación con vit D<sub>3</sub> en mujeres embarazadas, niños y la asociación con el asma. Cinco artículos involucraron la suplementación en niños pero sin correlacionar el nivel sérico de vit D y el asma; quince artículos analizaron el nivel sérico de esta vitamina en madres y niños, se observó que cuanto menor era el nivel sérico de vit D<sub>3</sub> en los participantes, mayores eran las exacerbaciones del asma; dos artículos abordaron la suplementación en mujeres embarazadas y encontraron una reducción del asma en los recién nacidos. La Vit D<sub>3</sub> tiene receptores en varias células del cuerpo humano, incluido el músculo liso y el epitelio del tracto respiratorio, y es responsable de modular la respuesta inflamatoria en el asma, a pesar de la fisiopatología no del todo clara. Sin embargo, los resultados de la suplementación para la prevención y exacerbación del asma en niños son divergentes, lo que requiere más estudios.

**Palabras clave:** Asma. Niño. Vitamina D.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea<sup>1</sup> pois afeta tanto o sistema respiratório como o sistema imunológico. Por envolver o sistema imunológico, ocorre uma resposta inflamatória por linfócitos Th<sub>2</sub>, com comitante eosinofilia e aumento dos níveis de IgE<sup>2</sup>. Ela é caracterizada por uma hiper responsividade e inflamação crônica das vias aéreas, sendo considerada a doença crônica mais comum na infância, apresentando como principais sintomas o sibilos, a dispneia e tosse<sup>3</sup>.

As doenças atópicas, como as respiratórias crônicas, asma e sibilância, comuns na infância, vem aumentando no Brasil e mundo. Essas doenças tem papel importante na causa de morbidade e mortalidade infantil<sup>4,5</sup>.

Estima-se que existem 300 milhões de indivíduos com asma no mundo, com projeção para 2025 de cerca de 400 milhões. Sua mortalidade é em torno de 250.000 por ano em todo o mundo<sup>6</sup>, sendo um problema para a saúde pública por diminuir a qualidade de vida desses pacientes<sup>7,4,5</sup>. No Brasil, embora a maioria das pessoas vivam em regiões com exposição solar adequada, a insuficiência de vitamina D é um problema comum que, também, afeta as crianças e está associada ao aumento da incidência de sintomas de asma mal controlados<sup>2,8</sup>.

A vitamina D (vit. D) possui várias formas, o Calcitriol (1,25-OH-vitamina D) é a forma metabolicamente ativa, o Colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) é a principal fonte dessa vitamina e sua síntese ocorre na pele por ação da radiação ultravioleta B, como forma exógena há o Ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) e o Calcidiol (25-OH-Vitamina D<sub>2</sub> e 25-OH-

Vitamina D<sub>3</sub>)<sup>9</sup>. Além de ter a função no metabolismo do ósseo, cálcio, fósforo e rim, é conhecida nas funções não esqueléticas, como exemplo, sua atuação no sistema imunológico contra inflamações <sup>10</sup>.

Os receptores desta vitamina estão presentes nos ossos, medula óssea, suprarrenal, cérebro, estômago, fígado, pulmão, músculos, linfócitos B e T células do músculo liso, tireoide entre outros<sup>11</sup>. Ademais, por ser lipossolúvel é capaz de atravessar a placenta e, assim, pode interferir na resposta imunológica da asma nas crianças, diminuindo a resposta Th<sub>2</sub>, a produção de interleucinas 5 (IL-5) e, conseqüentemente, abaixando o número de eosinófilos e IgE<sup>12</sup>.

Durante a gestação os níveis plasmáticos de 1,25 (OH)<sub>2</sub> variam, com seu pico durante o terceiro trimestre e estabilização no pós parto. O feto depende exclusivamente da nutrição materna, uma deficiência materna desta vitamina pode prejudicar os sistemas esquelético, cardiovascular, respiratório e as funções neuronais do recém-nascido<sup>13</sup>.

Segundo o Departamento de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), a suplementação profilática oral de vitamina D na infância deve ser realizada a partir da primeira semana de vida até os 24 meses, inclusive para as crianças em aleitamento<sup>14</sup>. Devido ao crescente número de estudos sobre esse tema e a existência de resultados conflitantes, este trabalho teve como objetivo compreender a relação da suplementação da vitamina D nas gestantes e/ou crianças com a exacerbação do quadro da asma na população pediátrica.

## MÉTODOS

O presente artigo tem uma abordagem qualitativa e descritiva por meio de uma revisão integrativa da literatura, em que foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, no mês de Março de 2021, nas bases de dados eletrônicas National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores pesquisados no Descritores em Ciências da Saúde (DeSC) com “qualquer termo”: ‘Asthma’; ‘Children’; ‘Vitamin D’. Para a pesquisa nas bases de dados utilizou os descritores selecionados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) conectados com o operador booleano “AND” (Asthma AND Children AND Vitamin D).

Os artigos, inicialmente, foram identificados e selecionados por abordarem assuntos que corroboram com a questão norteadora: “A suplementação de vitamina D em gestantes e/ou crianças alteram o quadro de exacerbação da asma na população pediátrica?”.

Em seguida, foram definidos os critérios de seleção e os de exclusão. Os critérios de inclusão foram: marco temporal dos últimos 05 anos (2016-2021); disponibilidade de texto de livre

acesso ( Free full text); artigos com ensaios clínicos ( Clinical Trial) , artigos randomizados (Randomized Controlled Trial), Journal Article, estudos transversais, artigos na língua portuguesa e inglesa. Como critério de exclusão enquadraram-se os artigos com estudos inconclusivos; artigos revisões sistemática; Meta-Análise, teses de mestrado e doutorado; publicações somente com resumos; artigos duplicados e estudos observacionais.

A busca foi nas bases de dados PubMed e BVS, utilizou, inicialmente, os seguintes filtros: marco temporal dos últimos 05 anos (2016-2021) e disponibilidade de texto de livre acesso (Free full text). Para seleção inicial, foram considerados os títulos e resumos de cada registro para verificar compatibilidade do tema abordado e com o objetivo do artigo. A partir daí, os artigos foram ordenados por títulos e autores para eliminar a duplicidade. Para elegibilidade, realizou-se a leitura na íntegra de todos os trabalhos selecionados para uma avaliação de todo o texto a fim de selecionar os artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão e, conseqüentemente refinar a seleção para análise descritiva da revisão.

Os dados foram analisados de acordo com as recomendações de estudos qualitativos por meio da discussão e síntese dos principais dados encontrados por meio da comparação entre informações e a análise da literatura como consta no quadro (quadro1).

## RESULTADOS

1289

A partir da combinação dos descritores selecionados no DeCS junto com operador booleano “AND” nos sites dos bancos de dados, foram obtidos 644 artigos no PubMed e 699 no BVS. Aplicando o marco temporal dos últimos 5 anos (2016 a 2021) e textos completos, foram obtidos 187 artigos no PubMed e na BVS 265 artigos. Após a leitura de títulos e resumos foram selecionados, no total, 64 artigos e eliminados títulos e resumos incompatíveis com a metodologia deste trabalho. Em seguida, foi feita uma tabela para organizar os artigos selecionados e eliminar os duplicados, resultando em uma exclusão de 388, sendo eles incompatíveis com título, resumo e duplicados. Para uma análise crítica e síntese realizou a leitura integral dos 64 artigos e, após a seleção com base nos critérios de inclusão, resultou-se para análise 22 artigos (Figura 1). A síntese dos principais resultados dos artigos, como o ano, autor e tipo de estudo foi colocado em um quadro (quadro 1) pois facilitou a compreensão e a discussão deste trabalho.

A respeito do tipo de pesquisa, tivemos 9 ensaios randomizados (40,90%); 04 coorte populacional (20,04%); 05 casos controle (22,72%) e 04 transversais (20,04%), com isso teve um predomínio de estudos randomizados como mostra a figura 2.

Em relação ao modo como foi abordado a vitamina D e a asma , 05 artigos (22,72%) relacionaram a asma com a suplementação de vit. D sem relatar o valor sérico dessa vitamina, no qual 04 estudos perceberam não ter eficácia da suplementação na redução da exacerbação da doença e 01 estudo teve benefício.

Porém, 15 artigos (68,18%) analisaram se o nível sérico de vit. D em crianças e gestantes estavam relacionados ao evento da asma, destes, 12 estavam correlacionaram que quanto menor o nível sérico de vit. D maiores as exacerbações asmáticas, e 03 artigos não encontraram correlações. 02 (9,09%) artigos envolveram a análise da suplementação na gestante e mediram o nível sérico no neonatal e, com isso, concluíram ser benéfico ao nenonato por reduzirem as crises asmáticas(figura 3).

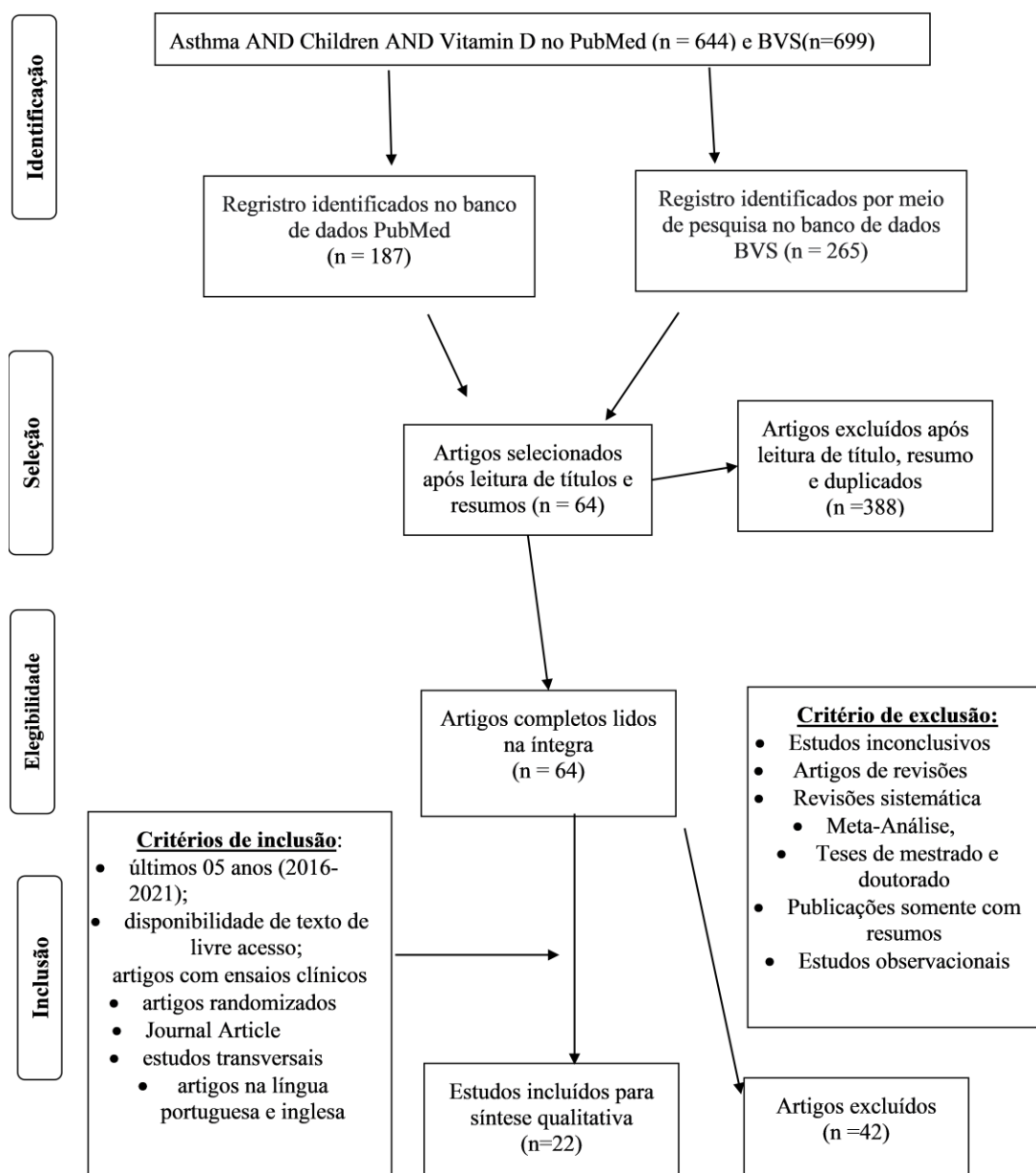
**Quadro 1-** Seleção dos autores, ano de publicações, tipo de pesquisa, principais resultados.

Autor/ Ano	Tipo De Pesquisa	Principais resultados
Forno et al <sup>15</sup> ,2020.	Estudo clínico randomizado e duplo-cego	A suplementação vitamina D <sub>3</sub> a não prolongou o tempo para uma exacerbação de asma grave.
Rueter et al <sup>16</sup> ,2020.	Estudo clínico randomizado e duplamente cego	A suplementação de vit. D na primeira infância não reduziu o desenvolvimento de doenças alérgicas (asma)nas crianças.
Thorsteinsdottir et al <sup>1</sup> , 2020.	Estudo caso-coorte	A concentração de vit. D adequada ao neonatal pode diminuir o risco de desenvolver asma infantil aos 3 a 9 anos.
Sharif et al <sup>17</sup> ,2020.	Estudo caso-controle	Existe uma associação entre os níveis de 25(OH) baixos vit. D e aumento da gravidade da asma.
Al-Zayadneh et al <sup>18</sup> ,2020.	Estudo transversal	Constatou uma relação entre a gravidade dos sintomas da asma e a deficiência de vit. D de 25-OH. Pacientes com asma grave apresentaram níveis de vit. D menores.
Mirzakhani et al <sup>19</sup> , 2019.	Estudo clínico randomizado e duplo-cego	Percebeu uma redução de asma infantil / sibilância recorrente nos grupos com vit. D suficiente no cordão umbilical.
Ducharme et al <sup>20</sup> , 2019.	Estudo clínico randomizado e triplo-cego	Quanto maior a quantidade de vit. D sérico, menor exacerbaçãoda asma nas crianças.
Mensink-Bout et al <sup>21</sup> , 2019.	Estudo de coorte	Não encontrou associações das concentrações de 25(OH) no nascimento com resultados respiratórios ou de alergia.
Brustad et al <sup>22</sup> , 2019.	Ensaio clínico randomizado	A suplementação de vit. D não mostrou associação com prevalência anual de chiado ou asma até os 6 anos.

Kang,et al <sup>23</sup> , 2018.	Estudo de caso controle	Os níveis de vit. D sérico em crianças com asma foram menores que nas crianças sem. Quanto menor os níveis de soro vit. D maior a possibilidade de ataques asmáticos.
Lima et al <sup>24</sup> , 2018.	Estudo transversal	Não observou associação dos níveis séricos de 25(OH) com o nível de controle da asma infantil.
Kaaviyaa et al <sup>25</sup> ,2018.	Estudo coorte	Crianças com deficiência de vit. D apresentaram falta de controle da asma em comparação com níveis insuficientes ou suficientes de vit. D.
Parr et al <sup>26</sup> ,2018.	Estudo de coorte	A suplementação infantil diária com apenas vit. D ou óleo de fígado de bacalhau não encontrou associação com o risco de asma na idade escolar e a alta ingestão de vit. D durante a gravidez foi associada à asma menos frequente.
Salas et al <sup>27</sup> ,2018.	Estudo clínico randomizado e duplo-cego	A suplementação precoce de vit. D não diminuiu exacerbação da asma até 3 meses de idade.
Han et al <sup>28</sup> ,2017.	Estudo transversal	A prevalência de asma entre os participantes não teve associação entre insuficiência de vit. D e chiado ou asma atual em crianças.
Kim et al <sup>29</sup> , 2017.	Estudo caso- controle	Os níveis séricos de baixos de vit. D revelaram que 86% das crianças sofriam de asma.
Havan et al <sup>30</sup> ,2017.	Estudo transversal	Quanto menor a quantidade sérica de vit. D maior foram os eventos de asma.
Pollard et al <sup>31</sup> , 2017.	Estudo caso- controle	A deficiência de vit. D (< 20 ng/ml) foi associada a um aumento de 1,6 vezes nas chances de asma nas crianças.
Helve et al <sup>32</sup> ,2017.	Estudo clínico randomizado,dupla- cego	Grupo que recebeu suplementação de vit. D teve uma diminuição infecções durante o período de 24 meses do estudo.
Esfandiar et al <sup>33</sup> , 2016.	Estudo de caso- controle	Crianças asmáticas apresentaram menor nível sérico de vit. D em relação as sem asma, porém nem a gravidade da asma nem a falta de doença controladora tiveram associação coma deficiência de vit. D.
Jiao et al <sup>34</sup> ,2016.	Estudo clínico randomizados	Pacientes tratados com vit. D tiveram menos exacerbações de asma em relação a indivíduos tratados com vit. D <sub>3</sub> sem doença sinonasal.
Litonjua et al <sup>35</sup> , 2016.	Estudo clínico randomizado e duplo-cego	Gestantes que receberam doses altas de vit. D os seus filhos tiveram menos eventos de asma aos 3 anos de idade em relação as que receberam baixas doses.

Fonte: Pesquisa do Autor (2021).

Figura 01: Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: Pesquisa do Autor (2021). **Figura 2:** Quantidade dos tipo de estudo **Fonte:** Pesquisa do Autor (2021) **Figura 3:** Resultados dos Artigos. **Fonte:** Pesquisa do Autor (2021).

## DISCUSSÃO

A asma é a doença crônica mais comum em crianças, vários estudos demonstraram que a condição pré-natal de vitamina D<sub>3</sub> desempenha um papel na suscetibilidade da criança a desenvolver asma mais tarde na vida. Alguns estudos<sup>2,12,15</sup> relatam papel crucial da vitamina D<sub>3</sub> na reprogramação de células TCD8+ para induzir o sistema imunológico a uma via secretora de IL-13, sugerindo a vitamina D como um promissor regulador na asma<sup>31</sup>. Os receptores de

vitamina D (VDRs) presentes no sistema imunológico e vias aéreas, sustentam esta hipótese. Curiosamente, os polimorfismos nos genes do metabolismo VDR e vitamina D estão associados à susceptibilidade infantil à asma<sup>31,32</sup>.

A hipovitaminose de vitamina D durante a gravidez pode afetar o desenvolvimento fetal e a saúde futura do indivíduo<sup>31</sup>. Durante o desenvolvimento fetal, a falta de vitamina D durante uma janela crítica de desenvolvimento pode levar a alterações permanentes no indivíduo, além disso, estudos demonstraram que a vitamina D materna modifica a expressão de genes que codificam os transportadores placentários de cálcio, influenciando no acúmulo mineral no neonato<sup>31,32</sup>. A suplementação materna de vitamina D durante a gravidez reduz significativamente o risco de raquitismo infantil e hipocalcemia<sup>32</sup>.

Um estudo<sup>36</sup> realizou a suplementação diárias de placebo e vitamina D<sub>3</sub> na dose de 4000 UI durante 48 semanas nos participantes, a idade era entre 6-12 anos, o nível sérico de vitamina D médio foi de 22,5 ng / mL no grupo de vitamina D<sub>3</sub> e 22,8 ng / mL no grupo de placebo, sendo que durante o período do estudo 37,5% dos participantes no grupo de vitamina D<sub>3</sub> e 34,4% no grupo de placebo tiveram um episódio de exacerbação de asma grave. Conclui-se que a suplementação dessa vitamina não prolongou o tempo de exacerbação de asma grave sendo, em média, um número de 13,1 dias entre os episódios nos grupos<sup>36</sup>. Tal fato, pode ser explicado pelas características do estudo, o qual não foi desenvolvido para avaliar se essa diferença pequena era estatisticamente significativa e a análise estatística foi limitada para determinar se a suplementação de vitamina D<sub>3</sub> reduziu as exacerbações de asma graves em crianças com níveis de vitamina D menores que 20 ng / mL, porque apenas uma parcela de participantes tinham tais níveis<sup>36</sup>.

A manutenção de níveis adequados de vitamina D durante a gestação é importante para a maturação pulmonar fetal, pois sua deficiência no útero foi correlacionada ao aumento das células T auxiliares pulmonares 2 (Th2) e redução das células T reguladoras<sup>26</sup>. Estudo em células humanas pulmonares demonstram que a vitamina D regula geneticamente a produção de mRNA das proteínas do surfactante, apesar de não saber a real explicação<sup>37</sup>. Portanto, a deficiência em vitamina D durante a gestação poderá ter implicações na estrutura pulmonar e funcionar como outro fator causal para o desenvolvimento da asma<sup>1</sup>.

Dois estudos<sup>16,21</sup> com gestantes com níveis suficientes de vitamina D<sub>3</sub> no valor  $\geq 50$  nmol / L, foram suplementadas com 400 UI (10 ug) por dia e, então, analisou valor sérico de vitamina d<sub>3</sub> no cordão umbilical e sangue dos bebês até os 2,5 anos assim como a correlação com evento da asma; observou que os níveis basais séricos de 25 (OH) D não foram significativamente



diferentes entre os dois grupos e que não teve diferenças estatisticamente significativas na incidência de doenças alérgicas durante os primeiros 2,5 anos de vida<sup>16</sup>. Tal fato pode ser explicado devido as variadas etnias dos participantes, a forma de alimentação (amamentação exclusiva ou não) dos bebês, seguimento das gestantes, o uso correto da suplementação, esse achado reforça o mesmo resultados de outros estudos que também encontraram a mesma associação<sup>3,35,38</sup>.

Entretanto na Dinamarca, um estudo<sup>1</sup> analisou os níveis de vit D<sub>3</sub> no cordão umbilical de recém-nascido e perceberam que teve um menor risco de asma entre crianças de 3 a 9 anos que tinham maiores concentrações em relação aos que tinham menores concentrações de 25(OH)D<sub>3</sub> neonatais. Isso associa-se a um estudo percebeu que a insuficiência ou deficiência de vitamina D no sangue do cordão umbilical nos neonatos saudáveis estava associada a um aumento de doenças do respiratórias<sup>39</sup>.

Sabe-se que crianças de mães suplementadas com vitamina D na gestação têm menor incidência de sibilância recorrente<sup>19</sup>. Além disso, a ingestão materna de vitamina D durante a gravidez tem importância nas expressões gênicas no nível sérico do cordão umbilical pois alguns estudos<sup>40,37</sup> mostram variantes da interação dos genes VDR com variantes funcionais dos genes (IL10) envolvido na asma, com papel potencialmente protetor<sup>41</sup>. Pode ser explicado pois recém nascidos com deficiência de vitamina D desenvolvem um fenótipo imune no pulmão alterado de Th2 e a diminuição de células T reguladoras que secretam interleucinas ( IL-10) alterando a função pulmonar do recém nascido<sup>42</sup>.

Porém um outro estudo<sup>22</sup> avaliou a suplementação de gestantes com doses 2.400 UI / d de vitamina D ou placebo e analisou a correlação da asma nos filhos aos 6 anos, sendo que das 274 crianças do grupo controle, 23 tinham asma e das 268 crianças do grupo placebo, 18 tinham asma<sup>22</sup>. Após o estudo percebeu que a análise da prevalência anual de sibilância persistente ou asma até a idade de 6 anos não mostrou efeito protetor da suplementação<sup>22</sup>. Adicionalmente, um estudo<sup>26</sup> na Noruega com gestantes suplementadas com ingestão de vitamina D durante a gravidez foi associado à asma menos frequente nos filhos e até os 3 anos de idade, porém a suplementação dos bebês não teve associação com a asma na idade escolar<sup>26</sup>, fato também encontrado no estudo de Salas et al.<sup>27</sup>.

No Canadá<sup>20</sup>, analisou 47 crianças de 1 a 5 anos que tinham asma e que receberam duas doses de 100.000 UI de vit D<sub>3</sub>, tiveram um aumento dos níveis séricos em relação ao grupo controle porém após 7 meses do estudo a concentração não foi significativamente diferente em relação ao grupo<sup>20</sup>. Isso é explicado pela quantidade de dose suplementada que é insuficiente para

manter os níveis séricos desta vitamina, sendo ideal associar uma dose de 400 IU para manter o nível sustentado<sup>43</sup>. Outros estudos<sup>29,44</sup> apresentaram níveis séricos reduzidos de vitamina D que estavam associados ao aumento da gravidade da asma e aumento das hospitalizações e ataques agudos de asma. O que explica é que crianças com quadros graves de asma deixam de praticar suas atividades habituais e até mesmo a exposição solar, contribuindo para a baixa da vitamina no sangue<sup>45</sup>.

Já em Isfahan, realizou uma pesquisa<sup>17</sup> com 520 crianças sendo metade no grupo controle e metade no grupo com asma e perceberam que os níveis vit D<sub>3</sub> nos asmáticos e no grupo controle foram 25,57 e 31,40 ng / mL, respectivamente, e essa diferença foi estatisticamente significativa (P <0,05), tendo uma clara importância do valor sérico e a asma<sup>17</sup>. Isso explica porque esses pacientes estão propensos a maiores infecções do trato respiratório, sendo esse um dos fatores da exacerbações da asma na infância<sup>46</sup>.

Esse resultado está convergente com o estudo realizado na China<sup>23</sup> com 96 crianças com asma, sendo que o grupo controle recebeu suplementação de D<sub>3</sub> e o grupo placebo e, perceberam que os níveis séricos de vit D<sub>3</sub> em crianças com asma eram significativamente mais baixos do que em crianças normais e que os níveis dessa vitamina foram negativamente correlacionados com IgE<sup>23</sup>. A explicação para isso é que a vitamina D<sub>3</sub> tem propriedades de proteção nas doenças do sistema imunológico, quando os níveis séricos estão baixos reduz o efeito protetor, como propicia o desenvolvimento da asma devido à ativação de células linfócitos Th<sub>2</sub> e citocinas inflamatórias<sup>47</sup>.

1295

Isso apoia em um outro estudo<sup>20,43</sup> que pacientes com asma com valor sérico de 25OHD insuficiente aumentou a falta de controle da asma pois a deficiência de vitamina D aumenta o estresse oxidativo e a ativação dos VDR na musculatura lisa do pulmão inibe os linfócitos B a produzirem IgE e com isso ameniza o quadro clínico da asma<sup>48</sup>. Outrossim, não encontrou correlação com suplementação de VitD<sub>3</sub> e as exacerbações da asma até os 3 anos de idade<sup>40</sup>. Sabe que variantes genéticas<sup>49</sup> são comuns em crianças com deficiência e insuficiência de VitD<sub>3</sub> e influenciam as concentrações dessa vitamina, como polimorfismos de nucleotídeo único no gene GC que é responsável por codificar uma proteína de ligação da vitamina D, locus próximo ao 7-desidrocolesterol redutase envolvido na síntese da vitamina D na pele<sup>50</sup>.

Um outro estudo analisou 408 pacientes com asma sintomática e insuficiência de vitamina D<sub>3</sub> que receberam placebo ou vitamina D<sub>3</sub> oral por 12 semanas e percebeu que o tratamento com vitamina D<sub>3</sub> melhorou os níveis séricos dessas vitaminas em indivíduos com (42,0 ng / mL, IC 95% 40,2-43,7) e sem doença nasossinusal (40,8 ng / mL, IC 95% 38,7-43,0,

ambos  $p < 0,001$ )<sup>34</sup>. Tal fato é explicado por não ter muitos estudos que analisam apenas 12 semanas de tratamento com vitamina D<sub>3</sub> é o adequado para modificar a doença nasossinusal, mas a variação genética que os indivíduos apresentam têm forte correlação com resposta à vitamina D<sub>3</sub><sup>34</sup>.

Paradoxalmente, outros estudos<sup>38,42,24,28</sup> não observaram associação dos níveis séricos baixos de 25(OH)D com nível de controle da asma infantil. Tal fato pode ser porque os mecanismos à resistência à vitamina D ainda não são conhecidos em alguns indivíduos porém podem ter correlação com a farmacogenética ou variantes dos genes na via metabólica da vitamina D<sub>3</sub><sup>49</sup>.

## CONCLUSÃO

Vários trabalhos demonstraram a alta prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D e a sua importância, não só para saúde a óssea, mas também para outras doenças imunomediadas, embora os mecanismos patogênicos envolvidos ainda não estejam completamente.

Por este motivo, existem opiniões divergentes quanto ao papel da suplementação da vitamina D na patogênese da asma. Alguns autores defendem a vitamina D como um fator causal para o surgimento da asma pois a vitamina D é responsável por direcionar o sistema imune a favor da imunidade tipo Th<sub>2</sub> característica da asma alérgica. Por outro lado, outros autores indicam que é a deficiência em vitamina D que conduz ao aparecimento de asma, através de uma diminuição da estimulação das células T reguladoras e consequente aumento da imunidade de tipo Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub>.

A associação entre níveis de vitamina D e doenças alérgicas parece promissora e requer mais estudos. Existe efeito benéfico da suplementação de vit D<sub>3</sub> em gestantes e crianças com o objetivo de manter níveis séricos adequados, com relação a presença de sintomas respiratórios, em especial a asma. Porém, ainda é controverso o uso da suplementação para a prevenção da asma e das exacerbações nas crianças. Níveis baixos da vitamina estão associados a hábitos de vida, má adequação alimentar, alterações genéticas, resposta imunológica e associação com os RVD que, por sua vez, estão relacionados com casos de asma e outras alergias, podendo assim, gerar um viés na interpretação dos dados.

Estudos sobre a suplementação desta vitamina, tanto para a prevenção primária de alergias quanto para prevenção secundária, quanto para a modificação da doença existente é

fundamental para um melhor conhecimento da correlação da vitamina D com a asma e poderão ajudar a compreender o mecanismo de ação.

## REFERÊNCIAS

1. THORSTEINSDOTTIR F, et al. Neonatal vitamin d status and risk of asthma in childhood: results from the d-tect study. *Nutrients*. 2020 Mar 1;12(3):842.
2. AMORIM CLCG, et al. Vitamin d: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(1):1-4.
3. CHAWES BL, et al. Effect of vitamin d3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016 Jan 26;315(4):353-61.
4. DUCHARME FM, et al. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *The Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1593-604.
5. GRAHAM RJ, et al. The impact on family of pediatric chronic respiratory failure in the home. *J Pediatr*. 2016 Aug 1;175:40-6.
6. KUSCHNIR FC, et al. ERICA: Prevalence of asthma in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016 Feb 1;50(1):15-105.
7. CARDOSO TA, et al. The impact of asthma in Brazil: A longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017 May-Jun;43(3):163-8.
8. PEÇANHA MB, et al. Prevalence of vitamin d deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *J Bras Pneumol*. 2019;45(1): e20170431.
9. JENSEN ME, et al. Vitamin d intervention in preschoolers with viral-induced asthma (DIVA): A pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2016 Jul 26;17(1):353.
10. THORSTEINSDOTTIR F, et al. Exposure to vitamin d fortification policy in prenatal life and the risk of childhood asthma: results from the d-tect study. *Nutrients*. 2019 Apr 1;11(4):1.
11. URRUTIA- PEREIRA M, SOLÉ D. Vitamin d deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr*. 2015 Jan-Mar;33(1):10- 13.
12. HAN YY, et al. Vitamin d insufficiency, TH2 cytokines, and allergy markers in Puerto Rican children with asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018 Oct 1;121(4):497-498.
13. LARQUÉ E, et al. Maternal and foetal health implications of vitamin d status during pregnancy. *Ann Nutr Metab*. 2018 Apr 1;72(3):179-92.
14. MELO ED, et al. Manual de orientação do departamento de nutrologia: alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola. Rio de Janeiro. 2012.10 p.

15. FORNO E, et al. Effect of vitamin d<sub>3</sub> supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin d levels: the vdka randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020 Aug 25;324(8):752-60.
16. RUETER K, et al. In “high-risk” infants with sufficient vitamin d status at birth, infant vitamin d supplementation had no effect on allergy outcomes: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2020 Jun 1;12(6):1-12.
17. SHARIF A, et al. Association of 25-hydroxy vitamin d with asthma and its severity in children: a case-control study. *Clin Mol Allergy.* 2020 May 4;18(1):7.
18. AL-ZAYADNEH E, et al. Vitamin d deficiency in children with bronchial asthma in southern Jordan: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2020;48(12):300060520974242.
19. MIRZAKHANI, et al. Impact of parental asthma, prenatal maternal asthma control, and vitamin D status on risk of asthma and recurrent wheeze in 3- year-old children. *Clin Exp Allergy.* 2019 Apr 1;49(4):419-29.
20. DUCHARME FM, et al. Impact of two oral doses of 100,000 IU of vitamin d<sub>3</sub> in preschoolers with viral-induced asthma: a pilot randomised controlled trial. *Trials.* 2019 Feb 18;20(1):138.
21. MENSINK-BOUW SM, et al. Maternal and neonatal 25-hydroxyvitamin d concentrations and school-age lung function, asthma and allergy. The generation r 21 study. *Clin Exp Allergy.* 2019 Jun 1;49(6):900-10.
22. BRUSTAD N, et al. High-dose vitamin d supplementation during pregnancy and asthma in offspring at the age of 6 years. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2019 Mar 12;321(10):1003-5.
23. KANG Q, et al. Correlation between the vitamin d levels and asthma attacks in children: Evaluation of the effects of combination therapy of atomization inhalation of budesonide, albuterol and vitamin d supplementation on asthmatic patients. *Exp Ther Med.* 2018 Jan 1;15(1):727-32.
24. LIMA JJ, et al. Association of free vitamin d<sub>3</sub> concentrations and asthma treatment failures in the VIDA trial. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018 Oct 1;121(4):444-450.e1.
25. KAAVIYAA AT, et al. Vitamin D Deficiency as a Factor Influencing Asthma Control in Children. *Indian Pediatric.* 2018 Nov 15;55(11):969-971.
26. PARR CL, 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 May 1;107(5):789-98.
27. SALAS AA, et al. Dose-response effects of early vitamin d supplementation on neurodevelopmental and respiratory outcomes of extremely preterm infants at 2 years of age: a randomized trial. *Neonatology.* 2018 Mar 1;113(3):256-62.
28. HAN YY, et al. Vitamin d insufficiency and asthma in a us nationwide study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 May 1;5(3):790-796.

29. KIM Y-R, et al. Are children with asthma in South Korea also associated with vitamin d deficiency? *Environ Health Toxicol.* 2017 Feb 14;32:e2017005.
30. HAYAN M, et al. Effects of 25 hydroxy vitamin d levels on the severity and asthma control in school age asthma patients. *Arch Argent Pediatr.* 2017 Aug 1;115(04):1.
31. POLLARD SL, et al. Associations between serum 25(OH)D concentrations and prevalent asthma among children living in communities with differing levels of urbanization: a cross-sectional study. *Asthma Res Pract.* 2017 Dec 1;3(1):5.
32. HELVE O, et al. Towards evidence-based vitamin d supplementation in infants: vitamin d intervention in infants (VIDI) - study design and methods of a randomised controlled double-blinded intervention study. *BMC Pediatr.* 2017 Mar 29;17(1):91.
33. ESFANDIAR N, et al. Vitamin d deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr.* 2016 Dec 17;42(1):1-6.
34. JIAO J, et al. Vitamin d3 therapy in patients with asthma complicated by sinonasal disease: secondary analysis of the vitamin d add-on therapy enhances corticosteroid responsiveness in asthma trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug 1;138(2):589-592.e2.
35. LITONJUA AA, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin d on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016 Jan 26;315(4):362-70.
36. FORNO E, 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 - J Am Med Assoc.* 2020 Aug 25;324(8):752-60.
37. PHOKELA SS, et al. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2005 Oct 10;289(4 33-4):L617-625.
38. GRANT CC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2016 Sep 1;71(9):1325-34.
39. SHIN YH, et al. Association between cord blood 25-hydroxy-vitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a korean population: A birth cohort study (COCOA). *Korean J Pediatr.* 2013 Oct 31;56(10):439-45.
40. WOLSK HM, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis 18 of two randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017 Oct 1;12(10):e0186657.
41. HORNSBY E, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan 1;141(1):269-278.e1.
42. VASILIOU JE, et al. Vitamin D deficiency induces Th<sub>2</sub> skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014 Aug 4;69(10):1380-9.

43. STEFANIDIS C, et al. Vitamin D for secondary prevention of acute wheeze attacks in preschool and school-age children. *Thorax*. 2019 Oct 1;74(10):977–85.
44. UYSALOL M, et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: Is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr*. 2013 Dec 13;39(1):78.
45. MONTERO-ARIAS F, et al. Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2013 Sep 24;5(5):283–8.
46. ESPOSITO S, LELII M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infectious Diseases*. 2015 Oct 28;15(1):487.
47. TAMASAUKIENE L, et al. Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Med*. 2015 Nov 24;51(6):321–7.
48. HARTMANN B, et al. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011 Apr 1;66(4):540–8.
49. SHANG M, et al. SNP rs11185644 of RXRA gene is identified for dose-response variability to vitamin D<sub>3</sub> supplementation: A randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2017 Jan 12;7(12):40593.
50. NISSEN J, et al. Common variants in CYP2R1 and 20 GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89907.