

Que nível sérico de 25-hidroxivitamina D reduz os episódios de exacerbação de asma na infância e adolescência?

What serum level of 25-hydroxyvitamin D reduces episodes of asthma exacerbation in childhood and adolescence?

Carolina Assis Mantovani¹, Fabio Gonçalves Coutinho¹, Ingrid kandler¹

¹IKAT, Programa de Pós-Graduação em Pediatria do Instituto de Pós-graduação Kandler Coutinho - Vitória - ES - Brasil.

Palavras-chave:

Vitamina D. Asma. Hiper-Reatividade Brônquica. criança. Adolescente.

Resumo

Introdução: Asma é uma doença caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. A vitamina D é um hormônio com várias ações fisiológicas. Seu papel imunomodulador visa várias células imunes. Esses efeitos a tornam um regulador crítico da função do sistema imunológico, cuja deficiência pode predispor a asma e alergias na presença de outros estímulos ambientais. **Objetivo:** O objetivo do trabalho é avaliar, por meio de uma revisão não sistemática de literatura, a associação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e as exacerbações da asma na infância e adolescência. **Metodologia:** Foram analisados estudos publicados na língua inglesa tendo como referência a base de dados PUBMED. Foram incluídos ensaios clínicos controlados e randomizados, metanálises e revisões de literatura. **Resultados:** Os principais estudos e seus resultados mostraram que a deficiência de vitamina D se relacionou com maior possibilidade de exacerbações de asma. A vitamina D possui potentes propriedades imunomoduladoras que podem inibir a inflamação das vias aéreas. Os pacientes que receberam doses de vitamina D tiveram menor número de exacerbações e obtiveram controle melhor e mais precoce da asma. A necessidade de esteroides foi significativamente reduzida. **Conclusões:** Esta revisão corrobora a relação entre níveis séricos baixos de 25-hidroxivitamina D, piora da função pulmonar e aumento nas exacerbações de asma. No entanto, maiores e bem projetados ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar essas conclusões e investigar o regime ótimo de vitamina D e os pacientes que mais se beneficiariam da suplementação.

Keywords:

Vitamin D. Asthma. Bronchial Hyperreactivity. child. Adolescent.

Abstract

Introduction: Asthma is a disease characterized by chronic inflammation of the airways. Vitamin D is a hormone with several physiological actions. Its immunomodulatory role targets various immune cells. These effects make it a critical regulator of immune system function, the deficiency of which can predispose to asthma and allergies in the presence of other environmental stimuli. **Objective:** This study aims to evaluate, through a non-systematic literature review, the association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and asthma exacerbations in childhood and adolescence. **Methodology:** Studies published in English were analyzed concerning the PUBMED database. Controlled and randomized clinical trials, meta-analyses, and literature reviews were included. Results: The main studies and their results showed that vitamin D deficiency was related to a greater possibility of asthma exacerbations. Vitamin D has potent immunomodulatory properties that can inhibit airway inflammation. Patients who received doses of vitamin D had fewer exacerbations and achieved better and earlier asthma control. The need for steroids was significantly reduced. **Conclusions:** This review supports the relationship between low serum 25-hydroxyvitamin D levels, worsening lung function, and increased asthma exacerbations. However, larger, well-designed randomized clinical trials are needed to confirm these conclusions and to investigate the optimal vitamin D regimen and the patients who would most benefit from supplementation.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea, usualmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida pelo histórico de sintomas respiratórios como chiado, respiração curta, aperto no peito, que variam ao longo do tempo e em intensidade, juntamente com limitação variável do fluxo aéreo expiratório. A limitação do fluxo de ar pode mais tarde se tornar persistente.¹

A asma é usualmente associada com hiperresponsividade e inflamação das vias aéreas, mas esses fatores não são necessários ou suficientes para fazer o diagnóstico. O diagnóstico de asma é baseado na história de padrões de sintomas característicos e evidência de limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Isso deve ser documentado pela reversibilidade após teste com broncodilatador ou outros testes.¹

Sintomas e limitação do fluxo aéreo podem se resolver espontaneamente ou em resposta a medicamentos, e às vezes podem estar ausentes por semanas ou meses. Essas características geralmente persistem, mesmo quando os sintomas estão ausentes ou a função pulmonar é normal, mas podem normalizar com o tratamento. Por outro lado, os pacientes podem experimentar exacerbações de asma que podem ser fatais e carregarem um fardo significativo para eles e para a comunidade.¹

A asma é uma doença respiratória crônica comum que afeta 1-18% da população em diferentes países.¹ Estudos epidemiológicos nacionais estimam que mais de 20 milhões de brasileiros, entre crianças e adultos, sofrem com asma. Desse total, cerca de 5% apresentam a forma mais grave da doença.²

A Vitamina D é um hormônio com várias ações fisiológicas. Sua forma ativa, é conhecida por ser um elemento-chave na formação óssea. No entanto, a vitamina D tem sido associada ao sistema imunológico e ao desenvolvimento pulmonar intraútero.³ Seu papel imunomodulador visa várias células imunes, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, bem como linfócitos T e linfócitos B. Esses efeitos da vitamina D a tornam um regulador crítico plausível da função do sistema imunológico, cuja deficiência pode predispor à asma e alergias na presença de outros estímulos ambientais.⁴

É importante ressaltar que as células imunes não são apenas alvos da vitamina D ativa, mas são capazes de ativar esse hormônio de maneira local,

defendendo um papel autócrino ou parácrino desse hormônio no sistema imunológico.³

Estudos mostram que as crianças asmáticas têm níveis séricos de vitamina D mais baixos em comparação com os controles.^{5,6} A eficácia da vitamina D está mais bem estabelecida para o controle adequado da asma do que para a prevenção de exacerbações, pois ela provavelmente reduz o risco de exacerbação grave e uso de cuidados de saúde devido a asma. Como muitos processos afetados pela vitamina D começam antes ou logo após o nascimento, tem havido considerável interesse em um possível papel da suplementação pré-natal e no início da vida na prevenção da asma. Estudos sugerem que a vitamina D pode ter potencial terapêutico em pacientes com asma grave como agente potencializador de esteróides^{7,8} e são complementados por estudos emergentes que mostram uma associação entre baixo *status* de vitamina D e baixa resposta clínica aos glicocorticoides em pacientes com asma.⁹

A importância da vitamina D é enfatizada, pois à medida que as populações crescem mais prósperas, mais tempo é gasto em ambientes fechados e há menos exposição à luz solar, juntamente com a ingestão inadequada de alimentos e suplementos, levando à diminuição da produção cutânea de vitamina D. Isso leva à sua deficiência, principalmente em mulheres grávidas, resultando em mais asma e alergia em seus filhos.⁴

O objetivo do trabalho é avaliar, por meio de uma revisão não sistemática de literatura, a associação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e as exacerbações da asma na infância e adolescência.

METODOLOGIA

Foram analisados os estudos mais relevantes publicados na língua inglesa, entre 2010 e 2020, tendo como referência a base de dados PubMed. Foram contemplados os ensaios clínicos controlados e randomizados, revisões e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise. Como estratégia de busca foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chave: *Asthma*, *Bronchial Hyperreactivity*, *Vitamin D*, *Vitamin D deficiency*, *Vitamin D insufficiency*, *Vitamin D supplementation*. Para identificar os delineamentos de estudo, foram empregados os seguintes termos: *Meta-Analysis*, *Randomized Controlled Trial*, *Review* e *Systematic Reviews*.

Os critérios de inclusão utilizados foram estudos do tipo ensaios clínicos controlados e randomizados com *follow-up* igual ou superior a 6 meses em crianças acima 5 anos e adolescentes com asma, citando a mensuração de vitamina D em pacientes asmáticos. Foram excluídos relatos e séries de casos e artigos somente em resumo.

Os principais desfechos clínicos-epidemiológicos foram: nível de 25-hidroxivitamina D, episódios de exacerbações respiratórias, nível de controle da asma e função pulmonar.

RESULTADOS

Foram identificados 217 trabalhos envolvendo a relação entre a vitamina D e a asma. No entanto, a partir da aplicação dos critérios previamente descritos, 38 trabalhos fizeram parte do propósito desta revisão. Destes, 7 estudos e seus resultados para níveis de 25-hidroxivitamina D, exacerbações respiratórias, níveis de controle de asma e função pulmonar mostraram que a deficiência de vitamina D se relacionou com maior possibilidade de exacerbações de asma (Tabela 1).¹⁰⁻¹⁶

O aumento do nível médio de 25-hidroxivitamina D em grupos de participantes com insuficiência ou deficiência de vitamina D que receberam suplementação ocasionou redução do número de visitas aos serviços de emergência em virtude dessas exacerbações nesses grupos, comparados aos que não receberam a suplementação. Houve também maior nível de controle da asma e menor necessidade de uso de corticoides inalatórios, além de melhora nos testes de função pulmonar.¹¹

Brehm et al., em Boston, em 2010, selecionaram 1.024 pacientes com asma persistente leve a moderada com idade entre 7 e 11 anos. Classificaram os níveis de vitamina D em insuficientes (<30 ng/mL) e suficiente (>30 ng/mL). Trinta e cinco por cento de todos os indivíduos eram insuficientes de vitamina D. O *status* insuficiente de vitamina D foi associado a maiores chances de qualquer hospitalização ou visita ao departamento de emergência, com resultados piores no nível de controle da asma (NCA) e na função pulmonar. Em torno de 30 ng/mL, a probabilidade de ter uma exacerbação da asma diminuiu. Concluíram que a insuficiência de vitamina D é comum nesta população de crianças norte-americanas com asma persistente leve a moderada e está associada a maiores chances de exacerbação grave.¹⁰

Majak et al., na Polônia, em 2011, selecionaram 48 crianças de 5 a 18 anos de idade com asma recém-diagnosticada e estudaram os efeitos da budesonida inalatória com ou sem vitamina D. O número de crianças que apresentaram exacerbação da asma foi significativamente menor no grupo que recebeu budesonida + vitamina D do que no grupo que recebeu apenas budesonida. O nível de vitamina D no grupo esteroide + D3 antes do tratamento foi em média 36,1 ng/ml e após o tratamento foi em média 37,6ng/ml. Já no grupo esteroide sem D3 antes do tratamento foi em média 35,1 e 31,9 ng/ml após o tratamento. Em crianças com diminuição de vitamina D, o risco de exacerbação da asma foi 8 vezes maior do que em crianças com nível sérico de vitamina D estável ou aumentado. As crianças com vitamina D basal inferior apresentaram manifestações clínicas mais graves de asma. Observou-se que a suplementação de vitamina D no período de setembro a julho evitou o declínio das concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D e reduziu o risco de exacerbação da asma desencadeada por infecção aguda do trato respiratório. Apesar do número pequeno de participantes, concluíram que a vitamina D aumenta a eficácia da resposta antimicrobiana do sistema imunológico inato, diminuindo simultaneamente as consequências naturais da inflamação, que parecem ter um efeito adverso na patogênese da asma. Houve melhora no *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* (ATAQ) e na função pulmonar em ambos os grupos.¹¹

Yadav et al., em Nova Delhi, em 2013, avaliaram o efeito da suplementação da vitamina D em 100 crianças asmáticas com idades entre 5 e 13 anos em ambos os sexos. Doses mensais de 60.000 UI de vitamina D reduziram significativamente o número de exacerbações em comparação com placebo e reduziram significativamente a necessidade de esteroides e visitas à emergência. O controle da asma foi alcançado mais cedo nesse grupo de pacientes. O pico de fluxo expiratório (PEFR) aumentou significativamente. A vitamina D reduziu significativamente o nível de gravidade dos pacientes com asma ao longo de 6 meses de tratamento.¹²

Tachimoto et al., em Tóquio, em 2015, realizaram um estudo comparando suplementos de vitamina D3 (800 UI / dia) com placebo em 89 escolares de 6 a 15 anos com asma. Os participantes de ambos os grupos tinham níveis de vitamina D relativamente altos (cerca de 30 ng/ml) antes do início do ensaio. No

Tabela 1. Sumário dos estudos e seus principais resultados.

Autor, Data, Local	Amostra	Intervenção	Resultados
Brehm et al., 2010, Boston	1.024 pacientes com asma persistente leve a moderada com idades entre 7 e 11 anos	Mensuração do nível sérico de VD em crianças randomizadas	Nível de VD < 30 ng/ml (35% dos pacientes): maiores chances de exacerbações respiratórias, piores resultados no NCA e na função pulmonar
Majak et al., 2011, Polônia	48 pacientes com Asma e idades entre 5 e 18 anos	GC: 24 pacientes receberam 800mcg/dia de Budesonida e placebo GI: 24 pacientes receberam 800mcg/dia de Budesonida e VD 500UI/dia via oral	GC: redução do nível de VD, maiores chances de exacerbações respiratórias (risco 8x maior em relação ao GI). Melhora no ATAQ score e na função pulmonar em ambos os grupos
Yadav et al., 2013, Nova Delhi	100 pacientes com Asma persistente moderada a grave com idades entre 5 e 13 anos	GC: 50 pacientes receberam placebo GI: 50 pacientes receberam 60000UI/mês de VD oral	GI: menor número de exacerbações respiratórias, maior NCA (menor dose de corticoides inalados administrados), melhores resultados na função pulmonar
Tachimoto et al., 2015, Toquio	89 pacientes com Asma com idades entre 6 e 15 anos	GC: 35 pacientes receberam placebo GI: 54 pacientes receberam 800UI/dia de VD via oral por 2 meses	O nível médio de VD aumentou significativamente aos 2 meses no GI. Não houve incremento significativo de VD no CG. O NCA melhorou em 34% dos pacientes do GI e em 12% no GC aos 2 meses de estudo. Aos 6 meses do estudo, tendência ao melhor NCA deixou de ser significativa na função pulmonar. Não houve diferença significativa na FP nos grupos
Alansari et al., 2017, Doha	256 pacientes com asma moderada a grave com idades entre 2 e 14 anos e níveis de VD menores ou iguais a 25ng/ml	GC: 115 pacientes receberam 400UI/dia de VD por via oral GI: 116 pacientes receberam 400UI/dia de VD por via oral e uma dose de 300.000UI (< 5 anos) e 600.000 UI (> 5 anos)	GI: menor número de exacerbações significativas nos primeiros 3 meses.
Mohammadzadeh et al., 2020, Amir Kola	100 pacientes com asma de 2 a 13 anos e 100 pacientes saudáveis	75% deficiência ou insuficiência de VD (20ng/ml). Pacientes com asma (VD: 12,5-20,4 ng/ml). Indivíduos saudáveis (VD: 13,8-32,3 ng/ml).	Correlação inversa significativa entre os níveis séricos de VD e os escores de gravidade em pacientes com asma. Pacientes com deficiência de VD: níveis séricos de IgE mais elevados em comparação com pacientes com níveis insuficientes e suficientes de VD.
Lee et al., 2018, Nova York	Altas doses mensais de VD 100.000 UI versus dose padrão de 12.000 UI em crianças com doença falciforme. 99 crianças com doença falciforme, com idades entre 2 e 19 anos	77%: níveis insuficientes ou deficientes de VD (20ng/ml) GAD: média de 36,1ng/mL GDP: média de 19,1ng/mL	Taxas anuais de eventos respiratórios diminuíram 0,50% durante o segundo ano de tratamento, reduções semelhantes nos grupos. Efeito protetor da VD contra complicações respiratórias da célula falciforme após um ano de administração.

GC: Grupo Controle; GI: Grupo Intervenção; VD: 25-Hidroxivitamina D; NCA: Nível de Controle de Asma; PFP: Prova de Função Pulmonar; GAD: Grupo Altas doses; GDP: Grupo Dose Padrão.

grupo de vitamina D, os níveis médios aumentaram significativamente, de 28,5-28,4 para 32,5-34,3 ng / ml em 2 meses, e permaneceu alto em 6 meses (29,0 / 30,9 ng / ml), 4 meses após a interrupção da vitamina. Por outro lado, os níveis não mudaram no grupo de placebo em 2 ou 6 meses. O NCA melhorou em 34% dos pacientes do grupo de intervenção e em 12% no grupo controle aos 2 meses de estudo. Após 6 meses de estudo, a tendência ao melhor NCA deixou de ser significativa no grupo de intervenção. Não houve diferença significativa na função

pulmonar nos grupos estudados. Este estudo sugere que aumentar o nível de vitamina D de um paciente pode ser benéfico, independentemente de ele ser ou não deficiente em vitamina D no início do estudo.¹³

Alansari et al., em Doha, em 2017, analisaram 256 crianças de 2 a 14 anos com asma moderada a grave e níveis de vitamina D menores ou iguais a 25ng/ml. O grupo de intervenção recebeu suplementação oral diária com 400 UI/dia junto com uma injeção IM de 300.000 UI (<5 anos de idade) ou 600.000 UI (> 5 anos de idade), e o grupo controle recebeu terapia apenas

oral com 400 UI/dia de vitamina D. A suplementação oral rápida em comparação com a manutenção com vitamina D reduziu significativamente as visitas não planejadas para exacerbações de asma para crianças com níveis basais de 3 a 11 ng/mL durante os 3 meses iniciais de tratamento, mas não depois. O uso de corticosteroides em crianças com asma aumenta ainda mais a necessidade de vitamina D. O nível sanguíneo de vitamina D, nessas crianças, que refletirá "suficiência", ainda precisa ser determinado.¹⁴

Mohammadzadeh et al., em Amir Kola, em 2020, estudaram 100 pacientes pediátricos com asma de 2 a 13 anos, além de 100 controles saudáveis. Os níveis séricos de vitamina D <20 ng/mL foram considerados como deficiência, entre 20 e 30 ng/mL, níveis insuficientes e >30 ng/mL, níveis suficientes. Setenta e cinco por cento apresentavam deficiência ou insuficiência de vitamina D. O valor médio dos níveis séricos de vitamina D foi significativamente reduzido em pacientes com asma (12,5-20,4 ng/ml), em comparação com indivíduos saudáveis (13,8-32,3 ng/ml). Concluíram que houve uma correlação inversa significativa entre os níveis séricos de vitamina D e os escores de gravidade em pacientes com asma. Houve correlação direta entre a gravidade da exacerbação e os níveis de IgE total. Pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram níveis séricos de IgE mais elevados em comparação com pacientes com níveis insuficientes e suficientes de vitamina D. A contagem mediana de leucócitos e a contagem mediana de eosinófilos não diferiram significativamente entre esses três subgrupos de pacientes com asma.¹⁵

Lee et al., em Nova York, em 2018, realizaram um estudo clínico para determinar se a vitamina D oral mensal (em altas doses mensais de 100.000 UI ou em dose padrão de 12.000 UI) pode reduzir a taxa de eventos respiratórios em crianças com doença falciforme. Noventa e nove crianças com doença falciforme, com idades entre 2 e 19 anos, foram recrutadas. Setenta e sete por cento dos participantes tinham níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D (20 ng/ml). A concentração média geral de vitamina D durante o período de tratamento de 2 anos foi significativamente maior no grupo de alta dose (média 36,1 ng / mL) *versus* o grupo de dose padrão (média de 19,1 ng / mL). Em crianças e adolescentes com doença falciforme que receberam doses mensais de vitamina D oral, as taxas anuais de eventos respiratórios (infecções respiratórias,

exacerbações da asma ou síndrome torácica aguda) diminuiram 0,50% durante o segundo ano de tratamento, com reduções semelhantes nos grupos tratados com 100.000 UI / mês ou com 12.000 UI / mês. Os grupos de tratamento não diferiram significativamente em relação à função pulmonar. Ambas as doses foram seguras, sem diferenças significativas nos eventos adversos. Os efeitos das doses padrão e altas de vitamina D sobre os eventos respiratórios foram estatisticamente indistinguíveis. Os resultados fornecem evidências de um efeito protetor substancial da vitamina D contra complicações respiratórias da célula falciforme que se manifestaram somente após um ano de administração.¹⁶

DISCUSSÃO

A vitamina D é postulada como potencial protetora da remodelação das vias aéreas em asmáticos, por possuir potentes propriedades imunomoduladoras por meio da regulação das funções do sistema imune adaptativo e inato, ação direta sobre linfócitos e monócitos,^{17,18} além de efeito inibitório sobre a proliferação do músculo liso nas vias aéreas, pela presença de receptores de vitamina D (VDRs) em células epiteliais e macrófagos alveolares, o que pode inibir a inflamação das vias aéreas.^{19,20,21}

Crianças com asma apresentam níveis médios mais baixos de 25-hidroxivitamina D e níveis médios elevados de IgE sérica, da contagem de leucócitos e de eosinófilos em comparação com indivíduos saudáveis.²²⁻²⁵ O efeito da deficiência de vitamina D na asma subsequente pode ser parcialmente modulado por sensibilização alérgica, colonização bacteriana do trato respiratório e / ou infecção na infância. Isso sugere que a prevenção da deficiência de vitamina D desde o período fetal e durante a infância pode ser importante na prevenção desses distúrbios.^{26,27}

O trabalho de Kho et al.²⁸ descreveu que estudos celulares de tecido pulmonar fetal humano demonstraram a presença do receptor de vitamina D e confirmaram que a deficiência de vitamina D no útero pode interferir na maturação das células pulmonares fetais e subsequente desenvolvimento da função pulmonar, originando-se já no segundo trimestre de gravidez.²⁸

A hipovitaminose D é comum durante a gravidez e tem sido relacionada ao aumento da propensão para desenvolver sibilos recorrentes no início da infância.

Isso pode ser atribuído a um déficit inato da função pulmonar ou hiperresponsividade entre crianças com exposição muito baixa à vitamina D no útero. Esses achados indicam que a atividade da doença de baixo grau antes do surgimento dos sintomas é um traço genérico na asma e nas alergias infantis, o que implica que a iniciativa preventiva primária deve ser lançada na primeira infância ou mesmo durante a vida fetal, para funcionar adequadamente.²⁹⁻³¹

Aumentar o nível de vitamina D de um paciente pode ser benéfico, e sua suplementação pode ser uma boa opção para melhorar os níveis de controle da asma infantil porque melhora significativamente os efeitos da asma, é barata e tem poucos efeitos colaterais desde que administrada com cautela.³²

A maioria dos estudos define os níveis abaixo de 20 ng/ml (50 nmol / l) como deficientes por estarem associados a doenças crônicas. Os níveis inferiores a 10 ng/ml (25 nmol / l) são considerados deficiência grave. Concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D de 30 ng/ml (75 nmol / l) são necessárias para uma saúde ideal.²¹ Concentrações superiores a 100ng/ml (250 nmol / l) são consideradas tóxicas. As manifestações clínicas da toxicidade por vitamina D são variadas, mas amplamente relacionadas à hipercalcemia e incluem as neuropsiquiátricas (psicose ou coma), gastrointestinais (dor abdominal, vômito, pancreatite), cardiovasculares (hipertensão, bradiarritmias), desidratação e lesão renal aguda.³³

Resta saber se a suplementação individualizada para atingir um nível específico em crianças, em vez de prescrever uma ingestão específica para todas as crianças, será mais eficaz na prevenção do desenvolvimento de asma.²⁶

O tratamento com vitamina D pode atenuar a asma moderada a grave em crianças com os níveis basais mais baixos e reduzir a taxa de exacerbações da asma tratadas com corticosteroides sistêmicos, pois o uso de corticosteroides em crianças com asma aumenta ainda mais a necessidade de vitamina D.³⁴

As células epiteliais das vias aéreas expostas à vitamina D produzem menos citocinas inflamatórias (sem afetar adversamente a depuração viral) do que as células não expostas à vitamina D quando infectadas com vírus. Esses achados sugerem que, embora níveis mais altos de vitamina D possam não prevenir a ocorrência de infecções, podem permitir melhor manuseio dessas infecções e diminuição das respostas inflamatórias, resultando em doenças menos graves e menos sequelas dessas infecções

virais. O número de exacerbações é o mesmo, mas a gravidade das exacerbações são piores nas crianças com insuficiência de vitamina D.³⁵

Os pacientes que receberam determinadas doses de vitamina D para tratar deficiência ou insuficiência tiveram menor número de exacerbações e obtiveram controle melhor e mais precoce da asma. A necessidade de esteroides foi significativamente reduzida. Além disso, as visitas de emergência também foram reduzidas. Assim, a vitamina D pode ter papel importante no manejo da asma brônquica persistente moderada a grave como adjuvante do tratamento padrão, mas poucos estudos encontrados limitam essa afirmação.³⁶⁻³⁸

CONCLUSÃO

Crianças asmáticas têm níveis séricos de vitamina D mais baixos em comparação com os controles. Como muitos processos afetados pela vitamina D começam antes ou logo após o nascimento, tem havido considerável interesse em um possível papel da suplementação pré-natal e no início da vida na prevenção da asma.^{7,8}

A importância da vitamina D é enfatizada, pois à medida que as populações crescem mais prósperas, mais tempo é gasto em ambientes fechados e há menos exposição à luz solar, juntamente com a ingestão inadequada de alimentos e suplementos, levando à diminuição da produção cutânea de vitamina D.⁴

O aumento do nível médio de 25-hidroxivitamina D em grupos de participantes com insuficiência ou deficiência de vitamina D que receberam suplementação ocasionou redução do número de visitas aos serviços de emergência em virtude dessas exacerbações, comparado aos que não receberam a suplementação. Houve também maior nível de controle da asma e menor necessidade de uso de corticoides inalatórios além de melhora nos testes de função pulmonar.¹¹

O tratamento com vitamina D pode atenuar a asma moderada a grave em crianças com os níveis basais mais baixos e reduzir a taxa de exacerbações da asma tratadas com corticosteroides sistêmicos.³⁴

Aumentar o nível de vitamina D de um paciente pode ser benéfico, e sua suplementação pode ser uma boa opção para melhorar os níveis de controle da asma infantil, porque melhora significativamente os efeitos da asma, é barata e tem poucos efeitos colaterais desde que administrada com cautela.³²

Níveis mais altos de vitamina D podem não prevenir a ocorrência de infecções, mas podem permitir diminuição das respostas inflamatórias, resultando em doenças menos graves. O número de exacerbações é o mesmo, mas a gravidade das exacerbações é pior nas crianças com insuficiência de vitamina D.³⁵

A vitamina D pode ter papel importante no manejo da asma brônquica persistente moderada a grave como adjuvante do tratamento padrão, mas poucos estudos encontrados limitam essa afirmação.³⁶⁻³⁸ Resta saber se a suplementação individualizada para atingir um nível específico em crianças, em vez de prescrever uma ingestão específica para todas as crianças, será mais eficaz na prevenção do desenvolvimento de asma.²⁶

Maiores e bem projetados ensaios clínicos randomizados, incluindo estudos em regiões ensolaradas, são necessários para confirmar estas conclusões e investigar o regime ótimo de vitamina D e os pacientes que mais se beneficiariam da suplementação.

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]. Bethesda: GINA; c2022 [cited 2022 May 19]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). [Adobe Acrobat document, 20p.]. Available from: <https://ginasthma.org>
- Asma atinge 20 milhões de brasileiros [Internet]. São Paulo; 2020 Oct 02 [cited 2022 May 19]. Available from: <https://asbai.org.br/asma-atinge-20-milhoes-de-brasileiros/>.
- Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. Vol. 10, Current Opinion in Pharmacology. 2010. p. 482-96.
- Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? Vol. 120, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007. p. 1031-5.
- Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med [Internet]. 2007;357:266-281. Available from: www.nejm.org
- Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. Am J Respir Crit Care Med. 2009 May 1;179(9):765-71.
- Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Chest. 2005;128(6):3792-8.
- Jirapongsananuruk O, Melamed I, Leung DYM. Additive immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and corticosteroids on T(H)1, but not T(H)2, responses. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000;106(5):981-5.
- Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells. Curr Allergy Asthma Rep. 2011 Feb;11(1):29-36.
- Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010 Jul 1;126(1):58.e5.
- Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(5):1294-6.
- Yadav M, Mittal K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. Indian J Pediatr. 2014;81(7):650-4.
- Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, Akiyama N, Ida H, Urashima M. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term Vitamin D supplementation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016 Jul 1;71(7):1001-9.
- Alansari K, Davidson BL, Yousef KI, Mohamed ANH, Alattar I. Rapid vs Maintenance Vitamin D Supplementation in Deficient Children With Asthma to Prevent Exacerbations. Chest 2017 Sep 1;152(3):527-36.
- Mohammadzadeh I, Darvish S, Qujeq D, Hajiahmadi M, Vaghari-Tabari M. Association of serum 25-OH Vitamin D3 with serum IgE and the Pediatric Asthma Severity Score in patients with pediatric asthma. Allergy Asthma Proc. 2020 Mar 1;41(2):126-33.
- Lee MT, Kattan M, Fennoy I, Arpadi SM, Miller RL, Cremers S, et al. Randomized phase 2 trial of monthly Vitamin D to prevent respiratory complications in children with sickle cell disease. Blood Adv. 2018 May 8;2(9):969-78.
- Makoui MH, Imani D, Motalebnezhad M, Azimi M, Razi B. Vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to asthma: Meta-analysis based on 17 case-control studies. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2020 Jan 1;124(1):57-69.
- Bikle DD. Vitamin D: Newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. Vol. 21, Trends in Endocrinology and Metabolism. 2010. p. 375-84.
- Javier Cepeda S, Daniel Zenteno A, Claudia Fuentes S, Raúl Bustos B. Vitamin D and pediatric respiratory diseases. Rev Chil Pediatr. 2019 Jan 1;90(1):94-101.
- Liu J, Dong YQ, Yin J, Yao J, Shen J, Sheng GJ, et al. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. Respir Res [Internet]. 2019 Dec 8;20(1):161.
- Mathysen C, GayanRamirez G, Bouillon R, Janssens W. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials. Polish Archives Of Internal Medicine 2017 Nov 30;127(11):775-784.
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Yakout SM, Alnaami AM, Wani K, Alokail MS. The association of serum 25-OH Vitamin D with asthma in Saudi adults. Medicine (United States). 2018 Sep 1;97(36).
- Navratil M, Plavec D, Dodig S, Jelčić Ž, Nogalo B, Erceg D, et al. Markers of systemic and lung inflammation in childhood asthma. Journal of Asthma. 2009;46(8):822-8.
- Mansour AI, Abd Almonaem ER, Behairy OG, Gouda TM. Predictive value of IL-35 and IL-17 in diagnosis of childhood asthma. Scand J Clin Lab Invest. 2017 Jul 4;77(5):373-8.
- Willits EK, Wang Z, Jin J, Patel B, Motosue M, Bhagia A, et al. Vitamin D and food allergies in children: A systematic review and meta-analysis. In: Allergy and Asthma Proceedings. OceanSide Publications Inc.; 2017. p. e21-8.
- Hollams EM, Teo SM, Kusel M, Holt BJ, Holt KE, Inouye M, et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017 Feb 1;139(2):472-481.e9.
- Lykkedegn S, Grith X, Sorensen L, Beck-Nielsen SS, Christesen HT, Andersen C. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;308:587-602.
- Kho AT, Sharma S, Qiu W, Gaedigk R, Klanderman B, Niu S, et al. Vitamin D related genes in lung development and asthma pathogenesis. BMC Med Genomics 2013 Dec 5;6(1):47. 28

29. Chawes BLK. Low-grade disease activity in early life precedes childhood asthma and allergy. *Dan Med J* 2016 Aug;63(8):5272.
30. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011 Jan 1;127(1).
31. Feng H, Xun P, Pike K, Wills AK, Chawes BL, Bisgaard H, et al. In utero exposure to 25(OH) D and risk of childhood asthma, wheeze and respiratory tract infections: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 May;139(5):1508-17.
32. Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. Vol. 65, *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011. p. 1016-26.
33. Lim K, Thadhani R. Vitamin D Toxicity. *J Bras Nefrol*. 2020 Apr 3;42(2):238-44.
34. Golden NH, Abrams SA, Daniels SR, Corkins MR, De Ferranti SD, Magge SN, et al. Optimizing bone health in children and adolescents. Vol. 134, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2014. p. e1229-43.
35. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D Decreases Respiratory Syncytial Virus Induction of NF- κ B-Linked Chemokines and Cytokines in Airway Epithelium While Maintaining the Antiviral State. *The Journal of Immunology* 2010 Jan 15;184(2):965-74.
36. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *Journal of Pediatrics*. 2011 Mar;158(3):437-41.
37. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010 May 1;91(5):1255-60.
38. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DYM. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010 May;125(5):995-1000.