

VITAMINA D E ASMA: UMA RELAÇÃO AINDA POR ESCLARECER

Vitamin D and asthma: a relationship to be clarified

Gustavo Falbo Wandalsen^{a,*} , Dirceu Solé^a 

O papel mais conhecido da vitamina D no organismo humano é desempenhado no metabolismo e na mineralização óssea.¹ Nos últimos anos houve, entretanto, interesse crescente no comportamento da vitamina D na fisiopatogenia e no manejo da asma.

Estudos experimentais em humanos e em animais já documentaram que a vitamina D atua de diversas formas nos sistemas imunológico e respiratório. Na imunidade inata, a vitamina D pode aumentar e modular a resposta inflamatória contra bactérias, vírus e fungos.² Na imunidade adaptativa, ela exerce função importante na modulação da apresentação de antígenos pelas células dendríticas. A vitamina D também atua na regulação da resposta de linfócitos T reguladores (*Tregs*), reconhecidamente relevantes na asma.²

A vitamina D demonstrou ser capaz de reduzir a hipertrofia da musculatura lisa brônquica e a hiperplasia de células caliciformes, assim como a deposição subepitelial de colágeno e a atividade de fibroblastos, características típicas do remodelamento das vias aéreas observado na asma.²

Inúmeros estudos populacionais documentaram a associação entre a asma e a vitamina D. Em comparação com indivíduos sem asma, crianças e adultos com asma apresentam mais incidência de insuficiência de vitamina D.³ Entre asmáticos, os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D — 25(OH)D — correlacionam-se negativamente com a gravidade da doença, com mais necessidade de corticosteroide, com o grau de remodelamento das vias aéreas e de hiper-responsividade brônquica e com os níveis séricos de imunoglobulina E (IgE).^{2,3}

Apesar dos fortes indícios de que a deficiência de vitamina D pode influir negativamente na asma, o contrário também é possível. Redução da exposição solar, associada à limitação de atividades físicas, inflamação crônica (das vias aéreas) e presença de comorbidades, como a obesidade, também influem negativamente nos níveis de vitamina D. Dessa forma, acredita-se que a associação entre a asma e a vitamina D seja multifatorial e pontuada por mecanismos de *feedback* mútuos.²

Evidências genéticas também relacionam a asma com a vitamina D. Diversos genes ligados à asma podem ser regulados pela vitamina D, e polimorfismos no receptor da vitamina D associam-se com mais riscos de desenvolvimento de asma.² No presente fascículo da *Revista Paulista de Pediatria*, há um interessante artigo de Santos et al.⁴ abordando alguns aspectos da relação entre a vitamina D e a asma. Nele, níveis de vitamina D e polimorfismos do receptor de vitamina D são estudados em dois grupos de asmáticos (com e sem necessidade de tratamento com corticosteroide inalado) e comparados com o grupo controle. O principal achado do estudo foi a descrição de um novo polimorfismo (CDX2) no gene da vitamina D associado à asma em crianças.⁴ Em metanálise recente, outros polimorfismos foram associados à asma em crianças, mas houve variação nos achados dependendo da etnia estudada,⁵ reforçando a necessidade de estudos locais sobre o tema.

Tradicionalmente, são identificadas duas situações de carência de vitamina D: a deficiência, definida por valores séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL, e a insuficiência, caracterizada por valores de 25(OH)D entre 20 e 30 ng/mL². Na investigação de Santos et al., 98% das crianças estudadas apresentaram valores inadequados de vitamina D de acordo com esses critérios⁴. As discussões atuais sobre os valores de referência mais adequados para a avaliação dos níveis de 25(OH)D são muito importantes para auxiliar a interpretação clínica desses achados.

As crescentes evidências do papel da vitamina D na fisiopatogenia da asma e a possibilidade de melhoria do controle da asma com sua simples e barata suplementação estimularam a investigação do impacto da suplementação de vitamina D na prevenção de exacerbações e no controle da asma de crianças e adultos. Diversos ensaios clínicos já foram realizados, e revisões sistemáticas com

*Autor correspondente. E-mail: gfwandalsen@uol.com.br (G.F. Wandalsen).

^aEscola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 11 de julho de 2018.

metanálise avaliaram seus efeitos clínicos em crianças.^{6,7} Apesar das considerações sobre a heterogeneidade e a qualidade dos estudos, redução nas taxas de exacerbações, mas não de outros desfechos clínicos, foi observada por uma revisão,⁶ bem como diminuição nas taxas de exacerbações que requerem uso de corticosteroide sistêmico em outra.⁷

Alguns estudos indicam que a vitamina D pode ter papel no manejo da asma em adultos. A deficiência de vitamina D é citada como um dos mecanismos responsáveis pela resistência aos corticosteroides em asmáticos graves. Em estudo de prova de conceito, asmáticos graves (adultos) com comprovada resistência aos esteroides orais apresentaram maior resposta à prednisolona oral após quatro semanas de suplementação com vitamina D.⁸ Em adultos com asma não alérgica, a suplementação de vitamina D foi capaz de reduzir a inflamação das vias aéreas em pacientes com inflamação eosinofílica grave.⁹

Essas evidências, entretanto, não são suficientes para apontar a suplementação indiscriminada de vitamina D em asmáticos, havendo necessidade de mais estudos e comprovações de melhor qualidade sobre o tema.¹⁰ A relação entre a asma e a vitamina D demonstra ser bastante complexa e com muitos pontos ainda a serem esclarecidos.

Fonte de financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Urrutia-Pereira M, Solé D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33:104-13.
2. Pfeffer P, Mann EH, Hornsby E, Chambers ES, Chen YH, Rice L, et al. Vitamin D influences asthmatic pathology through its action on diverse immunological pathways. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:S314-21.
3. Jiao J, Castro M. Vitamin D and asthma: current perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15:375-82.
4. Santos HL, Silva SS, de Paula E, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi C, et al. Mutações do gene VDR e níveis séricos de vitamina D em crianças com asma. *Rev Paul Ped.* 2018;36:1-7.
5. Zhao D, Yu DD, Ren QQ, Dong B, Zhao F, Sun YH. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: a meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52:423-9.
6. Riverin B, Maguire J, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0136841.
7. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2017;5:881-90.
8. Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, Freeman AT, Colligan G, Richards DF, et al. The effects of calcitriol treatment in glucocorticoid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1755-7.
9. de Groot JC, van Roon EN, Storm H, Veeger NJ, Zwinderman AH, Hiemstra PS, et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:670-5.
10. Global Initiative for Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018 update [cited 2018 June 20]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports>