

O papel da vitamina D como imunomodulador na infância

Autor: Departamento Científico de Alergia na Infância e Adolescência da ASBAI

Coordenadora: Bruno Acatauassu Paes Barreto

Membros: Alessandra Miramontes Lima, Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo, Cristine Secco Rosario, Darlan De Oliveira Andrade, Décio Medeiros Peixoto, Joseane Chiabai, Lillian Sanchez Lacerda Moraes, Marisa Lages Ribeiro e Neusa Falbo Wandalsen.

Introdução

A vitamina D, frequentemente chamada de “vitamina do sol”, é essencial para a saúde óssea, mas suas funções vão além disso, desempenhando um papel importante no sistema imunológico, especialmente durante a infância. Este documento visa esclarecer de forma acessível como a vitamina D atua como imunomodulador e qual sua importância para a saúde das crianças.

O que é a vitamina D?

A vitamina D não é uma vitamina no sentido estrito, mas sim um pró-hormônio (secosteroide). Há duas formas disponíveis,

com diferenças estruturais: a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalfiferol). A vitamina D2 é derivada de plantas e fungos. Já a vitamina D3 é sintetizada por animais (ex: peixes gordurosos [salmão, sardinha], fígado, gema de ovo) e na pele humana a partir do 7 dehidrocolesterol (7-DHC), por ação dos raios ultravioletas (UVB), pela exposição ao sol. A 1,25-dihidroxitamina D3 [1,25(OH)2D3], também conhecida como calcitriol, é a forma biologicamente ativa da vitamina, que se liga ao receptor de vitamina D (VDR) presente em várias células do corpo, regulando a expressão de genes envolvidos na absorção de cálcio e fósforo, além de modular a resposta imunológica e inflamatória e a função celular em diversos tecidos (Figura 1).

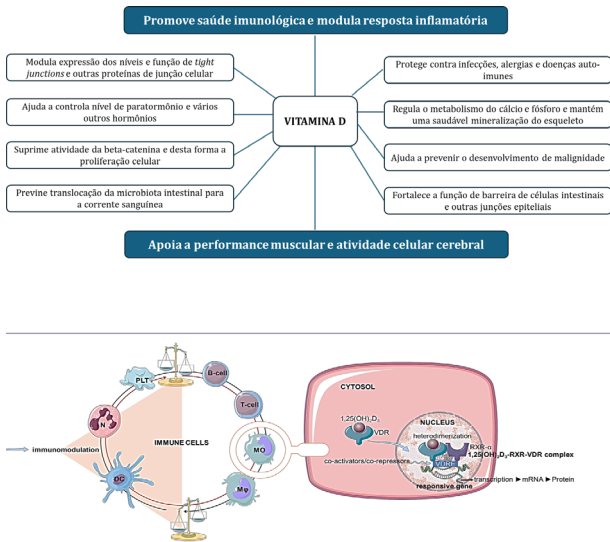


Figura 1. Principais funções da vitamina D no organismo e possível mecanismo de ação em células imunológicas. Adaptado de: Aribi M et al., 2023

Importância na infância

Durante a infância, o sistema imunológico e o osteoarticular estão em franco desenvolvimento, tornando a vitamina D ainda mais importante. Estudos mostram que níveis adequados de vitamina D podem reduzir o risco de alterações ósseas e fraturas, além de diminuir a prevalência de infecções respiratórias e doenças imunomediadas, como as alergias. Nesse sentido, para manter níveis adequados de vitamina D na infância, o Departamento Científico de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda o uso profilático de 400 UI/dia a partir da primeira semana de vida até os 12 meses, e de 600 UI/dia dos 12 aos 24 meses, inclusive para crianças em aleitamento materno exclusivo, independentemente da região do país.

Deficiência de vitamina D

A avaliação do estado nutricional da vitamina D é feita pela dosagem da 25-OH-vitamina D (calcidiol), a forma mais abundante e de

depósito da vitamina D, cuja meia-vida é de duas a três semanas. Os três critérios mais utilizados para avaliar o status da 25-OH-vitamina D são os da American Academy of Pediatrics, da Endocrine Society Clinical Practice Guideline e do Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets, que representam as recomendações de 11 associações médicas internacionais. Por esses critérios, a definição de hipovitaminose D é variável (Tabela 1).

Diagnósticos	American Academy of Pediatrics (2008)	Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011)	Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets (2016)
	Níveis séricos de 25OH vitamina D (ng/ml)		
Suficiência	21-100	30-100	> 20
Insuficiência	16-20	21-29	12-20
Deficiência	< 15	< 20	< 12
Toxicidade	> 150	> 100	> 100

Tabela 1. Definição da suficiência de vitamina D em crianças e adolescentes (1ng/ml = 2,5 nmol/L)

Mecanismos de ação da vitamina D no sistema imunológico

A vitamina D tem um papel significativo na modulação da resposta imune, influenciando a função dos monócitos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos. Embora seja principalmente um ativador do sistema imunológico inato para melhorar a resposta imediata à infecção, ela atua também regulando a atividade do sistema imunológico adaptativo.

- **Na imunidade inata:** induz a expressão de CD14, um cofator de sinalização da molécula

toll-like receptor 4 (TLR4), bem como aumenta a expressão do receptor de reconhecimento de padrões NOD2. Ao se ligar ao VDR, estimula diretamente a transcrição de genes que codificam os peptídeos antimicrobianos (AMP), catelicidina (CAMP) e beta-defensinas (HBD2/DEFB4). A presença de 1,25(OH)2D3 influencia também a expressão de diversas citocinas, incluindo a interleucina 1 (IL-1 β) e interleucina 8 (IL-8/CXCL8). E desempenha um papel na manutenção da integridade da barreira epitelial, ajudando a prevenir a entrada de patógenos no organismo.

- **Na imunidade adaptativa:** inibe a proliferação dos linfócitos T ativados, promovendo a diferenciação de células T reguladoras (Tregs). A produção de IL-2 é suprimida pela sinalização da 1,25(OH)2D3 após a ativação das células T, havendo inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama (IFN-gama), interleucina-21 (IL-21) e interleucina-17 (IL-17), entre outras. Da mesma forma, o equilíbrio Th17/iTreg favorece Tregs e, em geral, o equilíbrio Th1/Th2 beneficia as células Th2.

O papel da vitamina D na prevenção de doenças

Prevenção de infecções respiratórias

Vários estudos observacionais têm avaliado a associação entre o nível de vitamina D e a incidência/prevalência de infecção do trato respiratório. *Jolliffe et al.*, em meta-análise recente que incluiu 46 estudos com 75.541 participantes com idades entre zero e 95 anos, concluíram que, em comparação com o placebo, a suplementação de vitamina D protegeu contra infecções respiratórias agudas, embora a redução geral do risco tenha sido pequena [oddsratio (OR) 0,92, IC

95% 0,86–0,99]. Crianças e indivíduos com níveis mais baixos de vitamina D parecem ter melhores respostas.

Prevenção de autoimunidade

Níveis séricos muito baixos foram correlacionados com risco aumentado de desenvolvimento de doenças autoimunes mediadas por células T, como esclerose múltipla, *diabetes mellitus* tipos 1 e 2, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Entretanto os efeitos da suplementação de vitamina D, verificados em ensaios clínicos, têm sido modestos, havendo necessidade de compreender melhor os mecanismos de imunomodulação mediada por 1,25D, para melhorar o tratamento de doenças inflamatórias autoimunes.

Prevenção de alergias

Estudos epidemiológicos e experimentais têm demonstrado associação entre níveis séricos de vitamina D e prevalência de doenças alérgicas, indicando que níveis adequados de vitamina D podem ter efeito protetor contra o desenvolvimento de alergias. A exposição à vitamina D, especialmente durante períodos críticos da vida, como a gestação, parece ter um efeito significativo na prevenção de doenças alérgicas em crianças. Por exemplo, filhos de mães que receberam suplementação de vitamina D durante a gravidez apresentaram menor incidência de asma. Além disso, a vitamina D está envolvida na síntese de peptídeos antimicrobianos, como as catelicidinas, que têm papel na proteção contra infecções e na modulação da inflamação cutânea, de forma que níveis mais baixos de vitamina D podem contribuir para um aumento dessa última condição. Em relação à alergia alimentar, a diminuição dos níveis maternos de vitamina D e níveis insuficientes nos lactentes parecem aumentar a incidência de alergias alimentares, particularmente no segundo ano

de vida, porém ainda são necessários mais estudos para confirmar essa associação.

Conclusão

Os mecanismos de ação da vitamina D no sistema imunológico são complexos e multifacetados, envolvendo a regulação de células imunológicas, produção de peptídeos antimicrobianos e modulação da resposta inflamatória. Tais achados sugerem que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica no tratamento ou prevenção de uma variedade de doenças. No entanto, mais pesquisas são necessárias para explorar a relação entre vitamina D e a imunidade, na saúde e na doença, antes que essa vitamina seja recomendada como tratamento de condições clínicas variadas sem que haja deficiência identificada. Estudos adicionais são necessários para definir melhor qual grupo-alvo poderá se beneficiar da suplementação e como ela deve ser realizada. Adicionalmente, até o momento, não há evidências de que superdoses de vitamina D tenham efeito benéfico em doenças de natureza imunológica, havendo risco de efeitos adversos significativos.

Referências

- Allen, K. J., et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013; 131(4): 1109-1116.
- Aribi M, Mennechet FJD, Touil-Boukoffa C. Editorial: The role of vitamin D as an immunomodulator. *Front Immunol*. 2023;14:1186635.
- Fletcher J, Bishop EL, Harrison SR, Swift A, Cooper SC, Dimeloe SK, Raza K, Hewison M. Autoimmune disease and interconnections with vitamin D. *Endocr Connect*. 2022;11(3):e210554. doi: 10.1530/EC-21-0554.
- Jolliffe DA, Camargo JCA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:276–292.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
- McCarthy RL, Tawfik SS, Theocharopoulos I, Atkar R, McDonald B, Dhoat S, Hughes A, Thomas BR, O'Toole EA. Vitamin D deficiency and atopic dermatitis severity in a Bangladeshi population living in East London: A cross-sectional study. *Skin Health Dis*. 2024;4(3):e358. doi: 10.1002/ski2.358.
- Oh JW. The clinical impact of vitamin d in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(4):179-80. doi: 10.4168/aair.2013.5.4.179.
- Psaroulaki E, Katsaras GN, Samartzi P, Chatziravdeli V, Psaroulaki D, Oikonomou E, Tsitsani P. Association of food allergy in children with vitamin D insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(4):1533-1554. doi: 10.1007/s00431-023-04843-2.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Endocrinologia. Documentos Científicos. Hipovitaminose D em pediatria:

recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Dezembro 2016.

10. Weiss ST, Mirzakhani H, Carey VJ, O'Connor GT, Zeiger RS, Bacharier LB, Stokes J, Litonjua AA. Prenatal vitamin D supplementation to prevent childhood asthma: 15-year results from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(2):378-388. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.003.
11. Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients.* 2020;12(5):1233. doi: 10.3390/nu12051233. PMID: 32349265; PMCID: PMC7282029.