

Relação entre vitamina D e doenças alérgicas

Vitamin D and allergic diseases

Hevertton L. B. S. Santos¹, Nelson A. Rosário Filho¹

Resumo

Objetivo: A vitamina D (VD) tem sido tema de diversos estudos com objetivo de determinar sua influência nos mecanismos imunológicos, incluindo os alérgicos. Esta revisão pretende apresentar o conhecimento atual, sobre a relação dos níveis séricos de vitamina D e doenças alérgicas.

Fonte de dados: Artigos originais, artigos de revisão e consensos obtidos à partir da pesquisa dos termos *vitamin D*, *allergy*, *asthma*, *rhinitis*, *food allergy*, *atopic dermatitis*, no banco de dados Pubmed®, publicados nos últimos 10 anos. Os artigos mais relevantes, de acordo com o objetivo do artigo, foram utilizados.

Síntese dos dados: Vários mecanismos de ação da VD sobre o sistema imunológico foram propostos. O momento em que ocorre a exposição à VD durante a vida pode ser ter efeito protetor quanto ao desenvolvimento de asma e outras doenças respiratórias. Como exemplo, filhos de mães suplementadas com VD na gestação tem menor incidência de sibilância recorrente. A VD tem participação na síntese de catelecidinas, e níveis altos destas estão relacionados à menor persistência dos sintomas de dermatite atópica. A menor exposição solar está inversamente relacionada à frequência de prescrição de adrenalina para reações anafiláticas. A VD também pode ter efeito potencializador da imunoterapia. Algumas observações, contrariando a corrente maior, demonstram que em comunidades isoladas, onde não se faz suplementação de VD, existe menor incidência de alergia alimentar.

Conclusão: Evidências epidemiológicas e experimentais demonstram a relação da VD e alergia. Estudos sobre a suplementação de VD, tanto para a prevenção primária de alergias, quanto para a modificação da doença existente são necessários e ajudarão a melhor compreender as doenças alérgicas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(1):15-24: Vitamina D, alergia, asma, dermatite atópica, imunidade.

Introdução

Os receptores de vitamina D (VDR) estão amplamente distribuídos pelos tecidos do organismo. Desta forma, tem-se observado que ela está envolvida em muitos processos, além dos tradicionalmente conhecidos. Nos últimos anos, a vitamina D (VD) vem sendo tema de diversos estudos

Abstract

Objective: Vitamin D (VD) has been the subject of several studies aiming to determine their influence on immunological mechanisms, including allergic. This review aims to present the current knowledge on the relationship of serum vitamin D levels and allergic diseases.

Data source: Original articles, review articles and consensus obtained from the search terms of vitamin D, allergy, asthma, rhinitis, food allergy, atopic dermatitis, the database Pubmed®, published in the last 10 years. The most relevant articles in accordance with the purpose of this paper were used.

Data synthesis: Multiple mechanisms of action of VD on the immune system have been proposed. The moment of exposure to VD, during life, may have a protective effect on the development of asthma and other respiratory diseases. As an example, children of mothers who received supplemental RV during pregnancy have a lower incidence of recurrent wheezing. VD participates in the synthesis of cathelicidins, and high VD levels are related to the lower persistence of atopic dermatitis symptoms. The less sunlight exposure is inversely related to frequency of adrenaline prescription for anaphylactic reactions. VD may also have a potentiating effect on immunotherapy. Some contradictory observations show that in isolated communities, where there is no supplementation of VD, lower incidence of food allergy is reported.

Conclusion: Epidemiological and experimental evidences demonstrate the relationship between the VD and allergy. Studies on VD supplementation, as much for allergy primary prevention, as for modification of existing disease are needed and will help the better understanding of allergic diseases.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012;35(1):15-24: Vitamin D, allergy, asthma, atopic dermatitis, immunity.

com objetivo de determinar sua influência em processos imunoalérgicos.

Apesar de não existir consenso sobre quais são os níveis séricos ideais da VD, valores altos ou baixos parecem ter influência sobre os mecanismos das doenças alérgicas. O

1. Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná.

momento de exposição (ou falta dela) à VD pode ter importância no desenvolvimento de asma e outras alergias. O objetivo desta revisão é analisar as informações contidas nos artigos considerados como mais relevantes, sobre a relação entre níveis séricos de VD e doenças alérgicas.

Vitamina D

A VD é uma vitamina lipossolúvel, obtida a partir da reação da radiação ultravioleta tipo B com o colesterol animal ou com o ergosterol vegetal. O primeiro passo para a biossíntese de VD envolve a ação da radiação ultravioleta entre 290 nm e 315 nm proveniente do sol sobre o 7-deidrocolesterol, na pele. Com a exposição solar, o 7-deidrocolesterol é convertido a pré-vitamina D₃, que é então transformada em vitamina D₃ por isomerização. A vitamina D₃ posteriormente sofre hidroxilação no fígado pela 25-hidroxilase, tornando-se o principal metabólito circulante, a 25(OH)D₃. E depois, no rim, pela ação da 1-alfa-hidroxilase, transforma-se na sua forma biologicamente ativa, a 1,25-dihidroxitamina D₃ (1,25[OH]₂D₃)¹.

A 1-alfa-hidroxilase está presente em diversas células, do organismo, incluindo as pulmonares, o que sugere que a VD pode ser ativada em outros tecidos, além do rim. Na realidade, a VD é um grupo de vitâmeros, ou seja, polímeros de uma vitamina, com atividade biológica similar no organismo (Tabela 1). A VD₂ e VD₃ são comumente chamadas de calciferol.

Funcionalmente, a VD controla o metabolismo fosfo-cálcico assim como está envolvida na função neuromuscular, na inflamação, e também influencia a ação de muitos genes que regulam a proliferação, diferenciação e apoptose celular².

A VD não é abundante nos alimentos comuns. A gema de ovo, o leite e o fígado contem alguma quantidade de VD. A carne de alguns peixes de águas profundas como salmão, atum e sardinha são mais ricas nesta vitamina.

O organismo sintetiza os precursores de VD, que, na pele, pela exposição aos raios UVB, se convertem em pré-vitamina D₃, que, por sua vez, no fígado, é metabolizada em VD. Este processo é responsável por 90% da VD sérica, sendo os 10% restantes provenientes da dieta. Considerando-se que a exposição solar não é uniforme em

toda a população, devido a hábitos, posição geográfica, clima, etc., não é fácil estabelecer com exatidão o requerimento dietético diário do ser humano, complementar à produção endógena da VD^{2,3}.

Considera-se adequada a exposição solar de braços e pernas, no período entre das 10 às 15 horas, duas vezes por semana para produzir níveis ótimos da vitamina. O tempo da exposição varia conforme o fototipo, mas está entre 5 e 30 minutos. Esta exposição é capaz de gerar VD suficiente, inclusive, para armazenamento na gordura, para uso posterior, no período de inverno⁴.

Existe maior incidência de câncer de pele em indivíduos com maior exposição à radiação solar. Contudo, alguns autores observaram menor frequência de outros tipos de câncer, como próstata, cólon e mama em populações de áreas de maior latitude, talvez um indício de que a menor exposição solar seria preventiva para tais moléstias. Tal informação não é consenso entre os pesquisadores e é alvo de discussão⁵.

O uso de protetor solar tem impacto sobre a síntese cutânea da VD, diminuindo intensamente a produção cutânea. Com fator de proteção solar (FPS) 8, esta redução é de 92,5% enquanto com FPS 15, pode chegar a 99%⁶.

A exposição à radiação solar, suficiente para provocar um mínimo eritema, em um indivíduo vestindo trajes de banho, pode ser equivalente à ingestão de aproximadamente 20.000 UI de vitamina D^{2,4,6}.

Para manter níveis entre 30-60 ng/mL é necessário a dose diária de 400 UI para crianças entre zero e um ano de idade, 600 UI para indivíduos entre um e 70 anos, e 800 UI/dia para aqueles acima de 70 anos. Novos consensos tem considerado níveis inferiores a 30 ng/mL como deficiência e inferiores a 15 ng/mL como insuficiência⁶. A VD age como se fora um hormônio. Os níveis sanguíneos devem ter limites ótimos, acima ou abaixo dos quais pode haver consequências clínicas.

Ainda que a exposição solar necessária para manter a suficiência de VD seja pequena, níveis séricos baixos são encontrados em grandes porções da população. Em levantamento realizado em 6.000 indivíduos entre um e 21 anos de idade, nos Estados Unidos, encontrou-se que 70% tinham níveis subótimos de VD, 61% insuficientes

Tabela 1 - Vitâmeros da vitamina D*

Vitamina D ₁	Composto molecular do ergocalciferol com lumisterol
Vitamina D ₂	Ergocalciferol (proveniente do ergosterol)
Vitamina D ₃	Colecalciferol (proveniente do 7-deidrocolesterol na pele)
Vitamina D ₄	22-dihidroergocalciferol
Vitamina D ₅	Sitocalciferol (proveniente do 7-dehidrositosterol)

* Adaptado de *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*.

(< 30 ng/mL) e 9% deficientes (< 15 ng/mL). Este estudo também identificou gênero feminino como população de risco, além de afro e méxico-americanos, indivíduos que tomam leite (fortificado) menos de uma vez por semana e ainda entre aqueles que ficam mais de quatro horas/dia diante do televisor ou computador⁷.

Além dos níveis séricos, para seu correto funcionamento a VD depende da presença de receptores de VD (VDR). O VDR é um membro da superfamília de receptores nucleares de fatores de transcrição, assim como os receptores de hormônio tireoideano, receptor de ácido retinoico⁸.

Após sua ativação pela VD, o VDR forma um heterodímero com o receptor de retinoide-X e se liga a elementos de resposta hormonal no DNA, resultando em expressão ou transrepressão de proteínas específicas. Em humanos, o VDR é codificado pelo gene VDR. Descreve-se a existência de grande número de variações na estrutura deste receptor, conhecidas como polimorfismos. Estes polimorfismos podem determinar defeitos ou até, a incapacidade completa de ligação do VDR com a VD, ocasionando consequências da

hipovitaminose D, ainda em indivíduos com níveis ótimos ou elevados⁹.

Os principais artigos utilizados para elaboração desta revisão, estão dispostos na Tabela 2.

Vitamina D e Asma

Estudos demonstram que a deficiência de VD associa-se a padrões epidemiológicos observados na “epidemia” de asma. Por exemplo, a deficiência, é mais comum em obesos, afro-americanos e populações ocidentais, e coincide com a população que tem maior risco também para asma. Existem evidências de que a VD pode exercer função sobre a responsividade das vias aéreas, função pulmonar, controle da asma, e talvez, se relacione com a resistência aos corticosteroides³.

Revisões sistemáticas e meta-análises mostram potencial benefício do uso de VD na asma^{3,10,11}. Contudo, atualmente, não se dispõe de evidência nível “A” sobre a função da VD sobre as doenças alérgicas¹².

Tabela 2 - Artigos originais utilizados nesta revisão

Ano	1º autor	População	Método	Resultados
2006	Kull	4.089 RN	IgE específica, follow up, questionário	Suplementação com VD e A hidrossolúveis aumenta em duas vezes o risco de asma e sensibilização alérgica, à idade de 4 anos comparada com a suplementação de óleo de amendoim
2007	Camargo	1.1511.534 prescrições de EpiPen® nos EUA	Prescrição e venda	Existe um gradiente norte-sul para a prescrição por estado americano. Sugere que a menor exposição solar pode estar relacionada com maior incidência de anafilaxia
2009	Bäck	123 crianças	Inquérito alimentar e follow-up	Maior consumo de Vitamina D3 na infância está associado a maior risco de DA aos 6 anos
2009	Hyppönen	9.377 adultos	25(OH)D3 + questionário	Comparado com indivíduos com níveis normais (100-125 nmol/l), aqueles com VD < 25 nmol/L tem níveis de IgE 29% superior e os com níveis > 135 nmol/L, 56% superior
2009	Majak	54 crianças asmáticas alérgicas a ácaros	Randomizado duplo cego, Placebo 3 grupos: IT + Placebo IT + CTCVO IT + CTCVO + VD	A IT com CTCVO parece prejudicar a indução de linfócitos T reguladores, prejudicando a imunoterapia. Este efeito não se observa no grupo CTC+VD. A VD parece anular esta influência negativa do CTC sobre a IT

VD= vitamina D, UV= ultravioleta, RN= recém-nascido, NK= natural killer, DA= dermatite atópica, SCORAD= escore de dermatite atópica, ATAQ= questionário de avaliação de tratamento da asma, BP= broncoprovocação, dexa= dexametasona, CTC= corticoide, CTCVO= corticoide via oral, CTCI= corticoide inalatório, IT= imunoterapia.

Tabela 2 - Artigos originais utilizados nesta revisão (continuação)

Ano	1º autor	População	Método	Resultados
2009	Brehm	616 crianças	IgE sérica, função pulmonar, crises de asma, 5(OH)D	Baixos níveis de VD estão associados a mais hospitalizações, maior resposta ao broncodilatador e maiores níveis de IgE
2010	Gorman	Ratos	Lavado bronco alveolar	1,25(OH)2D3 aumenta a capacidade do linfócito T CD4+, CD25+ em suprimir a resposta TH2
2010	Camargo	922 RN	Sangue do cordão, questionário, <i>follow up</i>	Níveis de 25(OH)D no cordão tiveram relação inversa com risco de infecção respiratória e sibilância na infância
2010	Sutherland	54 adultos asmáticos	25(OH)D, função pulmonar, BP, resposta à dexta (MKP-1)	Em asmáticos, maiores concentrações de VD estão associados com melhora da função pulmonar, menor hiperresponsividade e melhor resposta aos CTC
2010	Vassalo	1.002 crianças	Revisão de prontuários de indivíduos com reação alérgica alimentar	Alergia alimentar é mais comum em crianças de Boston nascidas no outono e inverno
2010	Nwaru	931 crianças	Coorte, <i>follow up</i>	Consumo de frutas cítricas na gestação pode aumentar risco de sensibilização da prole, enquanto a suplementação com VD pode ter efeito benéfico
2010	Brehm	1.024 crianças asmáticas	25(OH)D3 sérica, e clínica	Insuficiência de VD é comum em asmáticos americanos e prediz o aumento do número de exacerbações de asma no período de 4 anos. Suficiência de VD confere proteção contra exacerbações graves
2010	Urashima	234 crianças	Randomizado duplo-cego, com placebo	Suplementação de VD durante o inverno pode reduzir a incidência de Influenza A
2011	Hughes	353 adultos	Enquete e laboratório	A relação inversa entre diagnóstico de asma e latitude não é decorrente da exposição à radiação UV mas pode ser explicado por outros fatores como a temperatura. Óleo de fígado de bacalhau antes dos 15 anos está associado com maior frequência de asma e rinite
2011	Ehlayel	976 crianças	Caso-controle, clínica e laboratório	Asmáticos têm menores níveis de VD. Deficiência de VD é maior entre indivíduos com asma, DA, rinite, urticária e alergia alimentar
2011	Sharief	6.590 adultos e crianças	Enquete e laboratório	Deficiência (< 15 ng/mL) 25(OH)D está associada à maior sensibilização IgE mediada em crianças e adolescentes

VD= vitamina D, UV= ultravioleta, RN= recém-nascido, NK= natural killer, DA= dermatite atópica, SCORAD= escore de dermatite atópica, ATAQ= questionário de avaliação de tratamento da asma, BP= broncoprovocação, dexta= dexametasona, CTC= corticoide, CTCVO= corticoide via oral, CTCI= corticoide inalatório, IT= imunoterapia.

Tabela 2 - Artigos originais utilizados nesta revisão (continuação)

Ano	1º autor	População	Método	Resultados
2011	Majak	48 crianças	Prospectivo, ATAQ, VEF ₁ , 25(OH)D sérica	Asmáticos recebendo CTCI tiveram queda dos níveis de VD em 6 meses Asmáticos recebendo CTCI + VD tiveram menos exacerbações e discreto aumento dos níveis de VD
2011	El-shazly	16 adultos	Cultura de células NK	NK produz menos IL8 na presença de vitamina D3
2011	Peroni	37 crianças	SCORAD	Altos níveis de VD estão associados à menor SCORAD na DA
2011	Hartmann	Ratos	Cultura de linfócitos B	Calcitriol e outro agonista do VDR diminuí intensamente a produção de IgE por Linfócitos B periféricos

VD= vitamina D, UV= ultravioleta, RN= recém-nascido, NK= natural killer, DA= dermatite atópica, SCORAD= escore de dermatite atópica, ATAQ= questionário de avaliação de tratamento da asma, BP= broncoprovocação, dexam= dexametasona, CTC= corticoide, CTCVO= corticoide via oral, CTCI= corticoide inalatório, IT= imunoterapia.

Avaliação realizada com mais de 14.000 indivíduos, por determinação de níveis séricos de VD e função pulmonar, demonstrou que maiores concentrações da vitamina estão relacionadas a maior volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada. Neste grupo, se encontrou menores níveis séricos de VD em negros não hispânicos, México-americanos e fumantes¹³.

O segmento de uma coorte pediátrica, de casos e controles, com quase mil asmáticos, mostrou que estes têm níveis inferiores de VD¹⁴.

Alguns mecanismos de ação da VD sobre as doenças alérgicas têm sido propostos. Em experimento com cobaias *knock out* para o gene do VDR se observou o desenvolvimento acelerado de mastócitos e que a interação VD-VDR exerce função importante na diferenciação, maturação e função deste tipo celular¹⁵.

A VD estimula as células T regulatórias a produzir mais IL-10 inibindo o perfil Th2 e parece reverter o defeito de produção de IL-10 em asmáticos resistentes ao tratamento com corticoides (CTC).

É proposto que em indivíduos que tem baixa exposição solar, dieta inadequada, ou pertencem a população de risco para deficiência de VD, exista um meio com menor concentração de IL-10, o que leva a maior inflamação da via aérea, e, além disto, resistência aos CTC³. Níveis baixos de VD estimulam a proliferação do músculo liso bronquial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, levando a obstrução e hiperresponsividade brônquica³ (Figura 1).

O momento em que ocorre a exposição VD (ou falta dela) parece ter importantes implicações sobre a forma como células do sistema imunológico respondem. Linfócitos T *naive* do cordão umbilical, podem se comportar de maneira diferente das células T adultas do sangue periférico a esta exposição.

Uma coorte composta por 1.194 duplas de mães com seus filhos avaliou a ingestão materna de VD durante a gravidez, a partir de questionário validado de frequência e hábito alimentar. O resultado observado foi maior incidência de sibilância recorrente aos três anos nos filhos de mulheres que referiram dieta mais pobre nesta vitamina¹⁶.

Na avaliação de 616 crianças asmáticas da Costa Rica, comparou-se níveis séricos de VD, marcadores de alergia e gravidade da asma. Níveis elevados de VD, se associam a menor eosinofilia periférica, menor IgE total, menor pápula no *prick test* e menor índice de internamentos e uso de CTC nas crises¹⁷. Entre os indivíduos estudados, 28% tinham níveis subótimos de VD. Contudo, ainda que a exposição seja supostamente intensa na Costa Rica, devido a sua localização geográfica, a pele bronzeada, do indivíduo que tem exposição solar constante, pode dificultar a produção cutânea da vitamina.

Seguindo a tendência, uma coorte da Nova Zelândia, acompanhada desde 1997, avaliou amostras de sangue do cordão umbilical, armazenadas no momento do parto, também demonstrou efeito benéfico da VD sobre a asma em crianças. Neste grupo existe associação entre maiores níveis

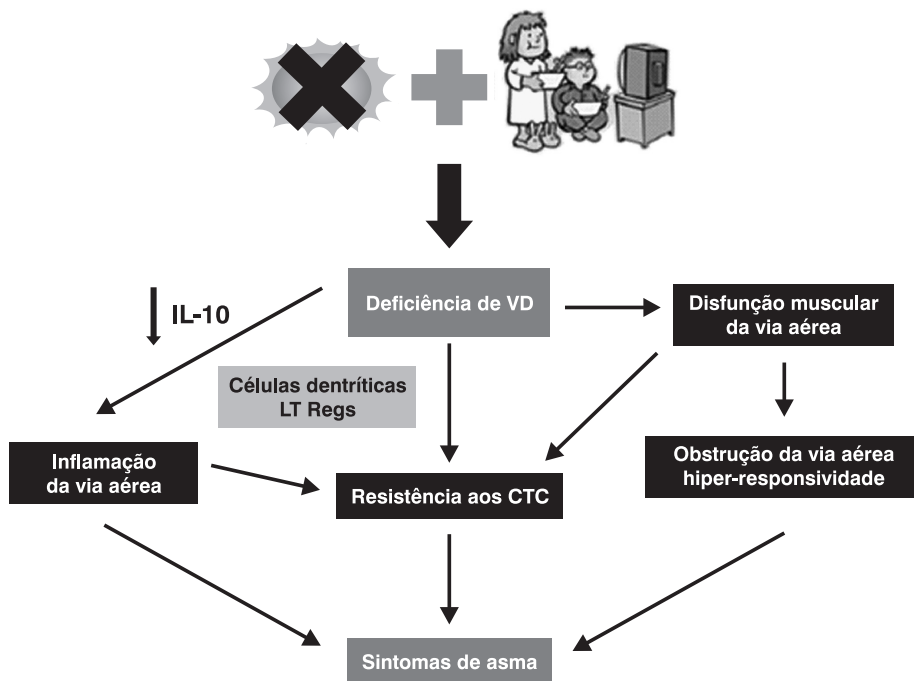


Figura 1 - Hipótese demonstrando os vários possíveis efeitos da deficiência de VD na patogênese da asma (Adaptado de Sandhu et al., 2010³)

de VD no cordão com menor risco de infecções respiratórias aos três meses de idade, e menor risco de sibilância aos 15 meses, 3 e 5 anos¹⁸.

Por outro lado, avaliação similar em adolescentes, concluiu que a suplementação com óleo de fígado de bacalhau (fonte de VD) antes dos 15 anos, está associada com maior frequência de asma e rinite¹⁹.

Ainda que níveis de VD no cordão possam explicar o risco de sibilância alguns anos mais tarde, os níveis maternos de VD durante a gestação podem alterar o desenvolvimento do sistema imunológico intraútero ou ainda, nos primeiros meses de vida³.

Existe um crescente interesse nas ações da VD sobre o sistema imunológico e as doenças alérgicas. Em uma rápida pesquisa no banco de dados MEDLINE®, com os termos *vitamin D + asthma*, foram encontrados 225 artigos publicados no dia da pesquisa (15/11/2011) e houve um aumento nos últimos anos, e pode ser observado na Figura 2.

Dermatite atópica

A dieta materna pobre em VD, está associada com maior prevalência de eczema em sua prole²³. Já a maior ingestão de vitamina D3 no primeiro ano de vida da crian-

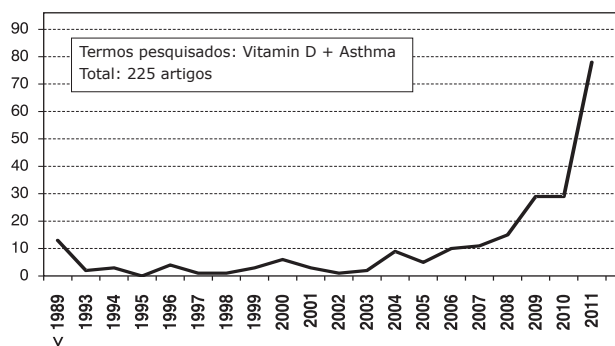


Figura 2 - Artigos publicados, por ano, disponíveis no banco de dados Medline®, até o dia 1/12/2011

ça foi associada com maior frequência do diagnóstico de atopias aos 6 anos de vida²⁴.

Na avaliação dos níveis séricos de VD em indivíduos com dermatite atópica (DA), encontrou-se que, maiores índices no SCORAD, ou seja, maior intensidade de sintomas, estão associados a menores concentrações de dita vitamina (Figura 3)²⁵.

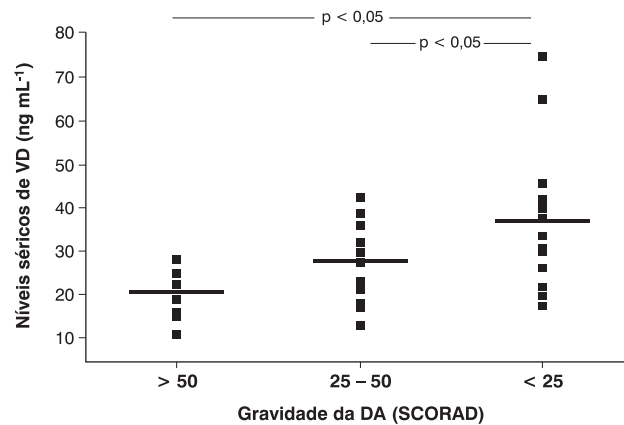


Figura 3 - Níveis séricos de vitamina D (VD) em relação aos níveis do SCORAD. As linhas horizontais indicam os valores médios de cada grupo (Adaptado de Peroni et al, 2011²²)

Um dos mecanismos de atuação da VD na DA está relacionado com a produção e funcionamento das catelecidinas. Estas pertencem à família de peptídeos antimicrobianos²³ e estão envolvidas na resposta imunológica aos vírus, bactérias e fungos^{24,25}. Também agem sinergicamente com mediadores inflamatórios endógenos para incrementar a indução de efetores inflamatórios específicos de várias outras vias²⁶. Como resultado, as catelecidinas podem aumentar a migração celular e secreção de quimocinas e outras moléculas sinalizadoras das células ativadas^{23,27}. Na pele saudável e íntegra, a produção de catelecidina acontece em pequenas quantidades. A lesão ou infecção tissular estimulam a atividade da 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1) de monócitos e queratinócitos a ativar mais VD localmente, o que estimula a expressão e atividade das catelecidinas (Figura 4)^{28,29}. Vários grupos de pesquisa tem comprovando esta influência da vitamina D3 sobre a produção de catelecidinas pelos queratinócitos^{30,31}.

Devido aos potenciais efeitos da VD em suprimir a resposta inflamatória e aumentar a atividade dos peptídeos antimicrobianos, sua suplementação pode ser uma intervenção útil no tratamento da dermatite atópica³².

Alergia alimentar e anafilaxia

Na alergia alimentar, a hipótese de maiores níveis de VD estarem associados a menores índices de alergias, não encontra respaldo. À exemplo, existem relatos que, em comunidades agrícolas alemãs com menor suplementação alimentar de VD, existe menor prevalência de doenças alérgicas. Tal argumento

foi reforçado com a observação do aumento da frequência de diagnóstico de alergias na Baviera após 1960. À época, implantou-se um programa de suplementação alimentar de VD no país, visando combater o raquitismo³³.

Em coorte de recém nascidos, que receberam suplementação de VD nos primeiros meses de vida, observou-se risco aumentado de desenvolver alergia alimentar³⁴.

Porém, alguns autores afirmam que é possível que a correção da deficiência de VD possa estimular a imunidade da mucosa intestinal, promover uma ecologia microbiana mais saudável e também a aumentar a tolerância aos alérgenos em indivíduos com alergia alimentar³⁵.

Quanto a anafilaxia, numa tentativa de explicar sua associação com os níveis séricos de VD, um grupo avaliou as taxas regionais de prescrições de um auto injetor de adrenalina (EpiPen) no ano de 2004 em todos estados dos EUA. Com o número médio de prescrições por habitante notou-se que em estados da região nordeste (Connecticut, Rhode Island, Massachusetts, Vermont, New Hampshire,) ocorrem as maiores frequências, com 8-12 prescrições para cada 1.000 habitantes. Enquanto isto, nos estados do sul e na Califórnia e Mississippi, se prescreveram 3 receitas para cada grupo de 1.000 habitantes.

Este estudo demonstrou um gradiente norte-sul para a prescrição destes dispositivos nos Estados Unidos e serviu de base para formular-se a hipótese de que onde mais se prescreveu EpiPen, ocorre menor exposição solar, e que tal fato poderia estar relacionado com maior incidência de anafilaxia³⁶.

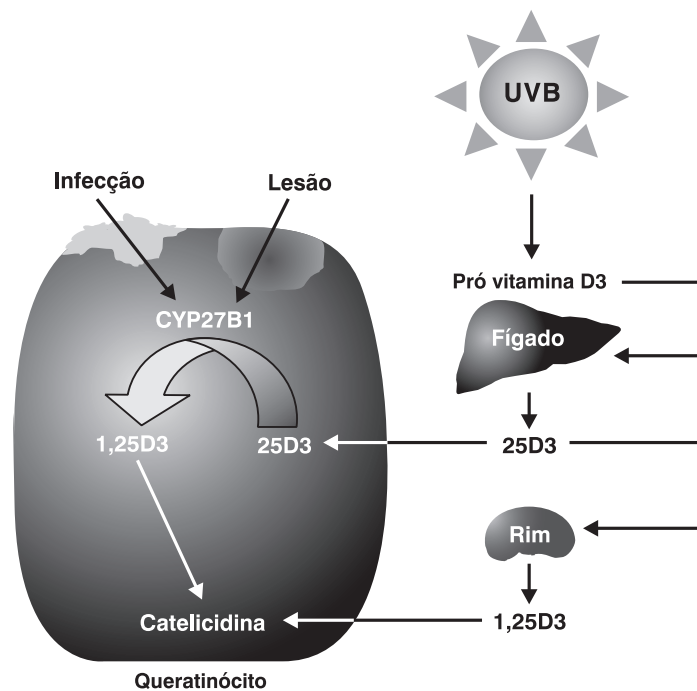


Figura 4 - Mecanismos de ativação da vitamina D3 (VD3) e resposta da catelicidina*

* O metabolismo extra-renal da VD3 pelos queratinócitos fornece um sistema para o rápido controle da expressão da catelicidina. A ativação da 25D3 em 1,25D3 requer dois passos de hidroxilação que ocorrem sequencialmente no fígado e no rim. Entretanto, queratinócitos também expressam uma 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1) que ativa a 1,25D3. A expressão desta hidroxilase nos queratinócitos é estimulada pela lesão e infecção tecidual. Adaptado de Schaubert et al., 2007²⁸.

Imunoterapia

Poucos estudos relacionam VD com imunoterapia. Um deles avaliou a influência dos CTC orais e da VD sobre os primeiros efeitos clínicos e imunológicos da imunoterapia (IT). Asmáticos sensíveis a ácaros foram divididos em grupos e recebiam os medicamentos 3 a 4 horas antes da dose de IT, na fase de indução. Após 12 meses de IT subcutânea, a média diária da dose CTC inalado, foi reduzida em 25% no grupo de que recebia apenas CTC ao contrário do grupo controle em que houve 50% redução da dose de CTC.

A intervenção com CTC pode dificultar a indução de linfócitos T reguladores. Tal efeito não observado em no grupo que recebeu CTC associado à VD. Assim, postula-se que a VD anula a influência negativa do CTC sobre a IT, aumentando a expressão de citocinas regulatórias, como IL-10 e TGF-beta³⁷.

VD e o sistema imunológico

A VD pode exercer sua função em vários sistemas, visto que seu receptor foi localizado em vários tecidos do organis-

mo, incluindo as células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) células dendríticas e linfócitos T^{38,39}.

A forma hormonal da vitamina D3, a 1,25 (OH) 2D3, inibe a linfocina promotora de crescimento (IL-2), que é produzida pelos linfócitos T humanos ativadas *in vitro* pelo mitógeno fitohemaglutinina⁴⁰. Tem sido observado que esta vitamina diminui a proliferação de linfócitos Th1 e Th2, reduz a produção de interferon gama, IL-5 e aumenta a produção de IL-4⁴¹.

A VD tem feitos inibitórios sobre os LT *naive* na produção de IFN-gama induzido por IL-12, assim como a produção de IL-4 e IL-13 induzida por IL-4⁴². Com isto, em indivíduos com deficiência de VD, existe favorecimento à predominância da resposta Th1 e que em indivíduos com altos níveis de vitamina D, além de ocorrer a supressão dos efeitos Th1, também pode ocorrer o incremento das respostas Th2⁴³.

Em modelos murinos de inflamação eosinofílica pulmonar, quando os animais são tratados precocemente com VD, ocorre a proliferação de células T induzida por alérgenos e no lavado broncoalveolar, observa-se recrutamento deficiente de eosinófilos, diminuindo a resposta inflamatória alérgica⁴⁴.

No entanto, estes resultados variáveis podem estar relacionados com a dose de VD, com os níveis séricos desta vitamina, com o momento em que ocorre a exposição (*LT naive*, *LT maduros*).

Conclusão

A associação entre níveis de vitamina D e doenças alérgicas parece promissora e requer mais pesquisas. Já estão estabelecidos, níveis adequados de ingestão suplementar de VD para todos os grupos da população, a fim de evitar a deficiência e insuficiência vitamínica. Existe efeito benéfico da suplementação de VD em gestantes, com relação a presença de sintomas respiratórios em seus filhos. Porém, ainda é controverso o uso de VD suplementar para o tratamento das alergias.

Níveis baixos de VD estão frequentemente associados a hábitos de vida ocidentais, que por sua vez, se relacionam epidemiologicamente com a asma e outras alergias, podendo assim, gerar um viés na interpretação dos dados.

Estudos sobre a suplementação de VD, tanto para a prevenção primária de alergias, quanto para a modificação da doença existente, principalmente enfocando seu mecanismo de ação no sistema imunológico estão em andamento e ajudarão a compreender melhor as doenças alérgicas. Além disto, a possibilidade de alterações ou mutações nos receptores de VD que prejudiquem a interação das células com a vitamina, pode ter implicações tanto na instalação de doença alérgica, quanto no seu tratamento.

Referências

- Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:33-8.
- Blanco A. Vitaminas. Em: Blanco A. *Química biológica 6ª edição*. Buenos Aires: El Ateneo; 1998. P 475-81.
- Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:191-9.
- Holick MF. Let the sunshine in, in Holick, MF, *the vitamin D solution*, 1ª edição, New York; 2010, capítulo 8.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-61.
- Holick, MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124:362-70.
- Moore DD, Kato S, Xie W, Mangelsdorf DJ, Schmidt DR, et al International Union of Pharmacology. LXII. The NR1H and NR1I receptors: constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, farnesoid X receptor alpha, farnesoid X receptor beta, liver X receptor alpha, liver X receptor beta, and vitamin D receptor. *Pharmacol* 2006;58(4):742-59.
- Szpirer J, Szpirer C, Riviere M, Levan G, Marynen P, Cassiman JJ, et al. The Sp1 transcription factor gene (SP1) and the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene (VDR) are colocalized on human chromosome arm 12q and rat chromosome 7. *Genomics* 1991;11(1):168-73.
- Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:724-33.
- Ginde AA, Sutherland ER. Vitamin D in asthma: panacea or true promise? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:59-60.
- Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc* 2011;111:258-68.
- 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.
- Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:81-8.
- Baroni E, Biffi M, Benigni F. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Leukoc Biol* 2007;81:250-62.
- Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.
- Brehm JM, Celedón JC, 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;179:765-71.
- Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, et al. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127:e180-7.
- Hughes AM, Lucas RM, Ponsonby A-L, Chapman C, Coulthard A, et al. The role of latitude, ultraviolet radiation exposure and vitamin D in childhood asthma and hayfever: an Australian multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:327-33.
- Willers SM, Devereux G, Craig LC. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* 2007;62:773-9.
- Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009;89:28-32.
- Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078-82.
- Schauber J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:261-6.
- Braff MH, Gallo RL. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;306:91-110.
- Lopez-Garcia B, Lee PH, Yamasaki K, Gallo RL. Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection. *J Invest Dermatol* 2005;125:108-15.
- Yu J, Mookherjee N, Wee K, Bowdish DM, Pistollic J, Li Y, et al. Host defense peptide LL-37, in synergy with inflammatory mediator IL-1beta, augments immune responses by multiple pathways. *J Immunol* 2007;179:7684-91.
- Niyonsaba F, Ushio H, Nakano N, Ng W, Sayama K, Hashimoto K, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol* 2007;127:594-604.
- Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803-11.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3.
- Wang T-T, Nestel F, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173:2909-12.
- Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, Hammarsjo A, Torma H, Stahle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol* 2005;124:1080-2.

32. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829-31.
33. Wijst M. Another explanation for the low allergy rate in the rural Alpine foothills. *Clin Mol Allergy* 2005;3:7.
34. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics* 2004;114:27-32.
35. Vassallo MF, Camargo CA Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:217-22.
36. Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:131-6.
37. Majak P, Rychlik B, Stelmach I. The effect of oral steroids with and without vitamin D3 on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1830-41.
38. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1308-10.
39. Brennan A, Katz DR, Nunn JD. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology* 1987;61:457-61.
40. Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 1984;224:1438-40.
41. Mahon BD, Wittke A, Weaver V. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-32.
42. Pichler J, Gerstmayr M, Szepfalusi Z. 1 alpha, 25(OH)2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002;52:12-8.
43. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(1) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-80.
44. Matheu V, Back O, Mondoc E. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:585-92.

Correspondência:

Hevertton Luiz Bozzo Silva dos Santos
Rua Antonina, 2464 - ap. 1202
CEP 85812-040 – Cascavel, PR
E-mail: drhevertton@hotmail.com