

O Papel da Vitamina D nas Infecções de Vias Aéreas Superiores nas Crianças

*Paola Marchisio, Elena Baggi, Sonia Bianchini,
Erica Nazzari, Chiara Rosazza, Nicola Principi,
Susanna Esposito e Alessandro Danesi*

Introdução

Alessandro Danesi

Nos últimos anos a vitamina D tem sido objeto de estudos variados, pois evidências científicas têm sugerido que a mesma desempenha funções em nosso organismo não apenas relacionadas ao metabolismo ósseo. A vitamina D tem sido associada a efeitos musculares, cardiovasculares e principalmente imunológicos. É recomendável que faça parte da consulta médica a orientação da exposição direta ao sol em horários não nocivos à pele e, nos casos em que isto não for possível, seja por questões climáticas ou individuais, proceder à suplementação da vitamina D. O capítulo seguinte trata da possível relação entre a vitamina D e infecção vias aéreas superiores em crianças baseado em publicações prévias e estudos conduzidos pelos autores.

Sumário

***Paola Marchisio, Elena Baggi, Sonia Bianchini, Erica Nazzari,
Chiara Rosazza, Nicola Principi e Susanna Esposito***

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel conhecida por desempenhar um papel na homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo do cálcio.¹⁻⁴ Existem duas formas naturais de vitamina D: D2 (derivada de plantas) e D3 (derivada de animais) ligeiramente diferentes na estrutura química da sua cadeia lateral, fazendo, com isto, que se liguem de maneira diversa com suas proteínas transportadoras. No entanto a atividade biológica dos seus produtos metabólicos ativos é muito semelhante. Ambas podem ser obtidas a partir da dieta ou na conversão pela luz solar do 7-deidrocolesterol da pele. Para se tornar ativa a vitamina D sofre duas hidroxilações diferentes, sendo a primeira (posição 25) que ocorre principalmente no fígado pela enzima mitocondrial 25-hidroxilase e a segunda que tem lugar no túbulo proximal do rim pela enzima mitocondrial do citocromo P450 25-hidroxi-vitamina D-1 α -hidroxilase. A segunda hidroxilação é regulada pelos níveis de hormônio da paratireóide, calcitonina, cálcio e fosfato. O produto final da vitamina D é principalmente transportado no sangue pela albumina e proteínas de ligação da vitamina e, por isso, podem atingir vários tecidos-alvo. Na verdade, o receptor de vitamina D é quase generalizado no organismo humano. Depois de ter realizado a sua função, a vitamina D é inativada pela 25 (OH) D-24-hidroxilase em um produto inativo, 24,25-hidroxi-vitamina D.

A vitamina D é essencial para o desenvolvimento correto do osso mineralizado. Na verdade quando a dieta é pobre em cálcio, o calcitriol interage com o receptor da vitamina D no osteoblasto, causando a expressão de citocinas RANK, que

determina, por meio de diferentes mensagens intracelulares, a maturação de células osteoclásticas, conduzindo à absorção do cálcio e fosfato ⁴.

Apenas na última década foram descritos os efeitos extra-ósseos da vitamina D. Demonstrou-se que a vitamina D desempenha um papel importante também nos processos e sistemas regulatórios, incluindo a defesa do hospedeiro, inflamação, imunidade e reparação de feridas ⁵. A vitamina D regula macrófagos e atividades de células dendríticas e diversos eventos do receptor *toll-like* mediado nos neutrófilos. A vitamina D também induz a expressão de catelecidina e β -defensinas, que são peptídeos antimicrobianos amplamente expressos no organismo, e que desempenham um papel-chave na imunidade inata, graças a sua ação quimiostática e neutralização de toxinas. Além disso, a vitamina D altera a expressão de citocinas do perfil Th1 para o Th2.

Não existe um consenso definitivo sobre o valor normal mínimo da 25(OH)D para os seres humanos saudáveis de todas as idades. Vários especialistas consideram **sub-ótimo todos os valores do soro 25(OH)D inferiores a 30 ng/mL (equivalente a 75 nmol/L) e distingue insuficiência quando está entre 20 e 29 ng/mL (50 nmol/L - 72nmol/L) e deficiência quando a 25(OH)D é inferior a 30 ng/mL (12 nmol/L)** ⁶.

Infecções de vias aéreas superiores

Há apenas alguns estudos pediátricos e, dentre eles, Linday *et al.*⁷ estudaram 94 crianças com idades entre 6 meses a 5 anos: metade dos pacientes receberam uma suplementação de óleo de fígado de bacalhau com sabor limão e também de um multivitamínico-mineral. Os autores mostraram uma diminuição significativa no número médio de visitas por infecções do trato respiratório superior no grupo tratado, enquanto que não foram observadas alterações no grupo de controle.

Laaksi *et al.*⁸ realizaram um estudo duplo cego, envolvendo 164 voluntários saudáveis (com idade entre 18 - 28 anos), que foram randomizados para receber 400 UI/dia de vitamina D ou nada. Foi planejado um período de acompanhamento de 6 meses e registradas as faltas ao trabalho/escola e sintomas no trato respiratório superior. O número de dias de ausência aos compromissos não diferiu entre os dois grupos, mas a proporção de homens jovens que permaneceram saudáveis durante o período de acompanhamento foi maior no grupo suplementado.

Um dos estudos mais importantes e sempre citado sobre infecções respiratória superiores é o de Ginde *et al.*⁹ que envolveu um grande número de pacientes com mais de 12 anos de idade. Os resultados mostraram uma associação entre o baixo nível de vitamina D e o número de infecções do trato respiratório superior em indivíduos asmáticos. Uma predisposição semelhante foi observada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, embora neste grupo não tenha havido diferença estatística significante.

O estudo mais recente e rigoroso publicado sobre as infecções do trato respiratório superior e vitamina D foi realizado no Canadá por Science *et al.*¹⁰: objetivou-se determinar se a 25(OH)D está associada a infecções virais no trato respiratório confirmadas em laboratório. Os níveis do soro 25(OH)D foram mensurados na linha de base e crianças de comunidades huteritas canadenses foram seguidas prospectivamente durante o período de maior sazonalidade para infecções

virais do trato respiratório. Foi avaliada a associação entre níveis séricos de 25(OH)D e o tempo para a confirmação laboratorial das infecções virais do trato respiratório. Uma grande amostra de crianças (743) com idades entre 3-15 anos foram acompanhados por 6 meses (dezembro de 2008 ao longo de Junho de 2009). O nível médio do soro 25(OH)D foi de 62,0 nmol /L. Um total de 229 participantes (31%) desenvolveu pelo menos uma infecção viral das vias respiratórias confirmada em laboratório. Pouca idade e menores níveis séricos de 25(OH)D foram associados com o aumento do risco de infecções respiratórias virais. Os níveis séricos de **25(OH)D <75 nmol/L aumentaram o risco de infecções virais das vias respiratórias em 50% e os níveis < 50 nmol/L aumentaram o risco em 70%.**

Os dados disponíveis sugerem que os níveis séricos baixos de 25(OH)D podem estar associados com um histórico de infecção do trato respiratório superior recente e com um aumento do risco para ocorrência. Estudos de intervenção que avaliam o papel da suplementação de vitamina D para reduzir a carga de infecções virais do trato respiratório são absolutamente necessários e estão em andamento.

Otite média

Os primeiros resultados interessantes vieram de um pequeno estudo realizado em ratos raquíticos privados de vitamina D por um longo tempo ¹¹. A amostra foi comparado com 30 ratos normais. A incidência de otite média em ratos normais foi de 5%, enquanto que nos com raquitismo foi de 16,7%. Este estudo sugere que o raquitismo pode estar associado a um risco maior para o desenvolvimento da otite média. Um estudo tipo caso-controle no Iêmen, com 75 crianças com otite média crônica supurativa e com 74 controles saudáveis demonstrou que a duração da otorrêia foi afetada de forma negativa, porem significativa, quando relacionada aos níveis totais de 25(OD)D e de forma positiva quando correlacionada com a idade das crianças ¹².

Uma revisão sistemática avaliou os mecanismos nutricionais potencialmente relacionados com doenças do ouvido ¹³. Os autores forneceram algumas evidências de uma associação entre a doença da orelha média e zinco ou deficiência de vitamina A, mas faltam estudos em seres humanos que identifiquem uma associação específica entre o cobre, selênio ou vitamina D e doença ou infecção da orelha média.

Um pequeno estudo foi publicado por Linday *et al*, com 16 crianças (idade média de 3,7 anos), metade brancas e metade hispânicas, submetidas a cirurgia para tubo de ventilação ¹⁴. Nenhuma tinha nível de 25(OH)D menor do que 10 ng/mL, 50% tinham níveis de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL, e outros 31% tinham níveis entre 21-29 ng/mL. O autor concluiu que deve-se identificar o nível de 25(OH)D necessário para evitar a infecção com diversos agentes patogênicos.

Em um estudo prospectivo em crianças com idade escolar, na Colômbia, Thornton *et al* ¹⁵ dosaram as concentrações de 25(OH)D em amostra de 475 crianças (idade média de 8,9 anos) e planejaram um acompanhamento por 12 meses. A prevalência de deficiência de vitamina D (<50 nmol/L ou 20 ng/mL) foi de 10%, mas um adicional de 47% de crianças tinham deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D foi associada com o aumento do risco de dor de ouvido e/ou

otorréia, com febre registradas pelos pais (proporção ajustada de 2,36). Mesmo que o diagnóstico de otite média aguda não tenha sido confirmado por um médico, os resultados deste estudo sugerem que a vitamina D está relacionada a um aumento da incidência de infecções de ouvido em crianças em idade escolar.

Em nosso estudo recente avaliamos se a hipovitaminose da vitamina D está associada a um risco aumentado de otite média aguda (OMA) recorrente e se a suplementação da vitamina D pode ser eficaz na redução do número de novos episódios nas crianças com tendência à OMA¹⁶. Um total de 116 crianças com idades entre 1 e 5 anos, com história de OMA e OMA recorrente (≥ 3 ou ≥ 4 episódios de OMA nos últimos 6 ou 12 meses, respectivamente) foram randomizadas para receber por via oral vitamina D 25(OH) 1.000 UI/dia durante 4 meses ou placebo. Os episódios de OMA foram monitorados durante 6 meses e duas amostras de sangue foram obtidas (uma no início e uma no fim da suplementação da vitamina D) para determinação da concentração de vitamina D no soro. Cinquenta e oito crianças foram tratadas com vitamina D e 58 receberam placebo. O número de crianças que tiveram pelo menos um caso de OMA foi significativamente menor no grupo que recebeu vitamina D do que entre no do placebo (26 versus 38). O número médio de episódios de OMA diagnosticados no grupo da vitamina D foi significativamente menor do que no grupo placebo ($0,7 \pm 0,8$ versus $1,4 \pm 1,4$) (**Tabela 1**).

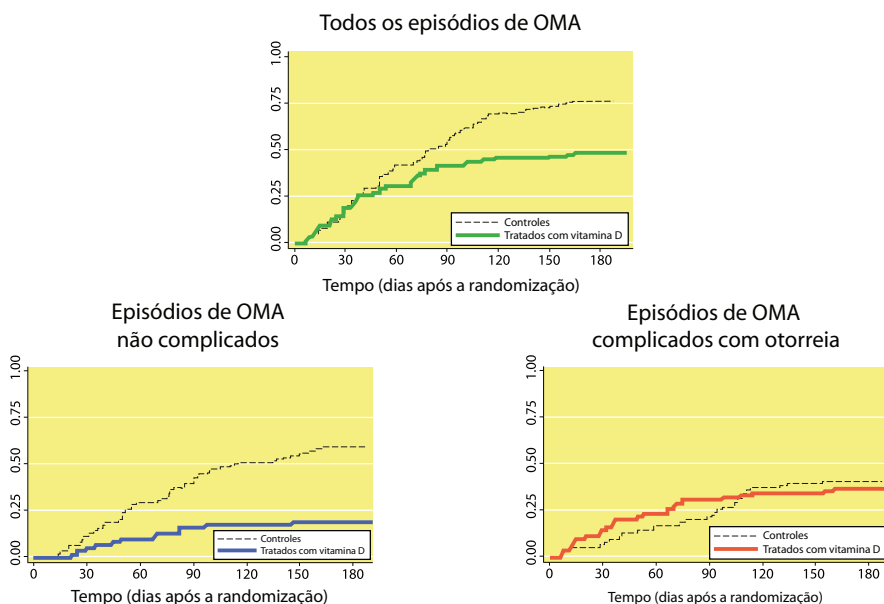
Tabela 1. Resultados dos grupos placebo e suplemento de Vit. D ao final do seguimento

	Placebo	Vitamina D	Valor de <i>p</i>
	Média (DP)	Média (DP)	
Vitamina D no sangue (ng/mL)	18.7 (7.0)	32.2 (8.5)	< 0.001
Criança com \geq episódio de OMA, N (%)	38 (65.5)	26 (44.8)	0.03
Crianças com ≥ 1 OMA não complicada, N (%)	29 (50.0)	10 (17.2)	< 0.001
Crianças com ≥ 1 OMA complicada, N (%)	14 (24.1)	16 (27.6)	0.67
Episódio de OMA	1.4 (1.4)	0.7 (0.8)	0.003
OMA não complicada	1.9 (1.1)	0.2 (0.5)	0.0001
OMA complicada	0.3 (0.6)	0.2 (0.9)	0.08

Crianças com OMA sem complicações tiveram um benefício estatisticamente significativo em comparação com as crianças com OMA complicada por otorréia. Foi encontrado uma redução significativa dos episódios de OMA quando o nível de vitamina D final no soro foi maior que 30 ng/ mL (**Figura 1**).

Como conclusão, a hipovitaminose da vitamina D foi associada com um aumento da incidência de OMA, particularmente quando os níveis da vitamina D no soro ficaram <30 ng/mL. **A administração de vitamina D na dose de 1.000 IU/dia restabelece níveis maiores de 30 ng/mL, na maioria dos casos, tendo sido associada com uma redução significativa para o risco de OMA não complicada. É interessante notar que a OMA complicada com a otorréia não foi modificada com a administração da vitamina D. Este estudo sugere o uso desta profilaxia nas crianças com história de OMA recorrente não complicada.**

Figura 1. Kaplan-Meier, falhas



Rinossinusite

Existem poucos estudos publicados sobre a relação entre a vitamina D e a rinossinusite. Linday *et al*¹⁷ conduziram um estudo piloto em que apenas 4 crianças foram recrutadas: elas receberam óleo de fígado de bacalhau com sabor de limão mais um multivitamínico mineral com selênio. Embora nas três crianças que completaram o estudo os autores tenham demonstrado um efeito positivo da suplementação, existem várias limitações para este trabalho. Em primeiro lugar, a amostra muito pequena de pacientes, em segundo lugar a suplementação de multivitaminas associada ao óleo de fígado de bacalhau criou inevitavelmente um viés importante: o efeito positivo não pode ser totalmente atribuído à vitamina D. Finalmente, os pacientes atuaram como seu próprio controle sem buscar um grupo controle real. Recentemente um estudo-controlado retrospectivo mediu os níveis séricos de 25(OH)D em crianças com rinossinusite fúngica alérgica ou crônica com ou sem polipose nasal¹⁸. Não houve diferença nos níveis médios de 25(OH)D entre os controles e as crianças com rinossinusite crônica sem pólipos, ao passo que os níveis médios nos pacientes com rinossinusite fúngica alérgica ou crônica com polipose nasal ficaram em ambas situações, abaixo de 30 ng/mL sendo significativamente mais baixos que os observados nos outros dois grupos. **Os autores concluíram que as crianças com rinossinusite fúngica alérgica ou crônica com polipose nasal são deficientes em vitamina D.**

São necessários mais estudos para determinar se a vitamina D desempenha um papel real na patologia da rinossinusite.

Faringotonsilite

Existem poucos estudos publicados sobre a possível relação entre os níveis

de vitamina D e faringotonsilites. Em um estudo da Nova Zelândia, Reid *et al.* avaliaram 33 crianças com idades entre 4-16 anos que eram candidatas à adenotonsilectomia decorrente de problemas respiratórios, apneia do sono ou tonsilites recorrentes¹⁹. Das 32 crianças com amostras de sangue, 15,6% eram deficientes de vitamina D (vit D <50 nmol/L ou 20 ng/mL) e 78% tinham insuficiência de vitamina D (<75 nmol/L ou 30 ng/mL). Os níveis de vitamina D foram inversamente relacionados com os tipos de pele de Fitzpatrick (uma escala dermatológica fenotípica), o tamanho das tonsilas palatinas e o índice de massa corporal. A conclusão foi que baixos níveis de vitamina 25(OH)D estão relacionados a uma pele mais escura, um índice de massa corporal aumentado e as tonsilas palatinas maiores.

Na Turquia, um estudo envolveu 106 crianças que haviam sido submetidas à tonsilectomia e 127 crianças saudáveis com idades entre 2-12 anos, para avaliar as diferenças em níveis séricos de 25(OH)D e polimorfismo do gene receptor²⁰. Não houve diferenças entre os dois grupos nos níveis do soro 25(OH)D e de polimorfismo do gene receptor, embora houvesse uma maior proporção (18%) das crianças com baixos níveis de 25(OH)D no grupo com faringotonsilites de repetição. Essa diferença pode ter ocorrido devido ao fato que apenas uma amostra de sangue foi coletada, sendo que estudos adicionais deverão investigar as variações sazonais nos níveis de vitamina D.

Outro estudo mediu os níveis séricos de 25(OH)D e polimorfismos do gene receptor em 84 crianças com faringotonsilites de repetição e 71 crianças saudáveis com idades entre 2 - 10 anos²¹. Os níveis séricos médios foram bastante elevados em ambos os grupos, mas significativamente maiores no grupo controle (faringotonsilite recorrente: 58 ng/mL no grupo das infecções recorrentes versus 77 ng/mL no grupo controle). Não houve diferenças nos polimorfismos do gene do receptor da vitamin D, mas cerca de 5% das crianças com faringotonsilites recorrentes eram deficientes de vitamina D (<20 ng/mL) em comparação com nenhuma criança do grupo controle.

Até agora é impossível qualquer conclusão definitiva sobre a associação entre a deficiência de vitamina D e a faringotonsilite recorrente, sendo que ainda não há nenhuma evidência de que a suplementação de vitamina D possa modificar o resultado desta patologia.

Conclusão

As potencialidades da vitamina D são enormes devido à sua capacidade de fazer parte na complexidade do sistema imunológico. Esta é a razão pela qual, nas últimas décadas, vários autores têm tentado estudar suas interações e mecanismos de atuação a fim de reduzir ou prevenir diversas doenças. As infecções respiratórias são um dos aspectos mais relevantes e comuns da vida humana e têm um impacto extraordinário na vida das crianças. Os estudos disponíveis de suplementação da vitamina D são escassos e muitas vezes a combinam com o uso de outros micronutrientes ocultando assim o seu papel em si. Além disso, foram utilizadas dosagens diferentes para a sua suplementação. Portanto, são necessários mais estudos para avaliar o impacto da hipovitaminose da vitamin D e sua suplementação nas infecções das vias aéreas superiores.

Referências bibliográficas

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116:2062-2072
2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 10805-10865
3. Esposito S, Baggi E, Bianchini S, Marchisio P, Principi N. Role of vitamin D in children with respiratory tract infections. *Intern J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 1-13
4. Shaw NJ, Mughal Z. Vitamin D and Child Health (Skeletal aspects). *Arch Dis Child* 2013; 98: 363-367
5. Shaw NJ, Mughal Z. Vitamin D and Child Health (extra Skeletal aspects). *Arch Dis Child* 2013; 98: 368-272
6. Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics* 2009; 124:1471-1473
7. Linday LA, Shindeldecker RD, Tapia-Mendoza J, Dolitsky JN. Effect of daily cod liver oil and a multivitamin-mineral supplement with selenium on upper respiratory tract pediatric visits by young, inner-city, Latino children: randomized pediatric sites. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113:891-901
8. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, Ylikomi T. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:714-717
9. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009; 169:384-390.
10. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D Level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis J* 2013; 57:392-397.
11. Sun H, Tao Z, Tan G, Li X, Fang J. The spontaneous otitis media in rickety rats. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1997;22(4):317-9.
12. Elemraïd MA, Mackenzie IJ, Fraser WD, Harper G, Faragher B, Atef Z, Al-Aghbari N, Brabin BJ. A case-control study of nutritional factors associated with chronic suppurative otitis media in Yemeni children. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:895-902.
13. Elemraïd MA, Mackenzie IJ, Fraser WD, Brabin BJ. Nutritional factors in the pathogenesis of ear disease in children: a systematic review. *Ann Trop Paediatr.* 2009;29:85-99.
14. Linday LA, Shindeldecker RD, Dolitsky JN, Chen TC, Holick MF. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in young children undergoing placement of tympanostomy tubes. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117:740-744.
15. Thornton KA, Marín C, Mora-Plazas M, Villamor E. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:585-593.
16. Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Terranova L, Tirelli S, Esposito S, Principi N. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 May 20. [Epub ahead of print]
17. Linday LA, Dolitsky JN, Shindeldecker RD. Nutritional supplements as adjunctive therapy for children with chronic/recurrent sinusitis: pilot research. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68:785-793.
18. Mulligan JK, White DR, Wang EW, Sansoni SR, Moses H, Yawn RJ, Wagner C, Casey SE, Mulligan RM, Schlosser RJ. Vitamin D3 deficiency increases sinus mucosa dendritic cells in pediatric chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:773-781.
19. Reid D, Morton R, Salkeld L, Bartley J. Vitamin D and tonsil disease—preliminary observations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:261-264.
20. Aydın S, Aslan I, Yıldız I, Ağaçaan B, Toptaş B, Toprak S, Değer K, Oktay MF, Ünüvar E. Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:364-367.
21. Yıldız I, Ünüvar E, Zeybek U, Toptaş B, Cacına C, Toprak S, Kilic A, Aydın S. The role of vitamin D in children with recurrent tonsillopharyngitis. *Ital J Pediatr.* 2012; Jun 8;38:25.