



## Vitamina D: Um Novo Agente Anti-asma? - Revisão de Literatura

**João Pacheco de Souza Amaral Neto**  
E-mail: joapachecoamaralneto@gmail.com

**Nicolau Elias Heluy Neto**  
Instituição: Universidade de Ribeirão Preto  
E-mail: nehnunaerp@gmail.com

### RESUMO

Segundo Cotran; Kumar e Robbins (2015), a fisiopatologia da asma é caracterizada por duas reações, imediata e tardia mas também pela produção de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13 pelos linfócitos Th2, desta forma a IL-4 e IL-13 são responsáveis pela indução da expressão de IgE pelos linfócitos B, além disto a IL-13 também atua aumentando a produção de muco nas vias aéreas e a IL-5 age na diferenciação e ativação dos eosinófilos. Desta forma na fase imediata, ocorre a degranulação dos mastócitos através da IgE, com subsequente liberação de histamina e Leucotrienos (LT) C4 e D4. Já na fase tardia, observa-se o recrutamento de mais células inflamatórias como os linfócitos Th2 e os eosinófilos.

**Palavras-chave:** Fisiopatologia, Asma, Linfócitos Th2.

### 1 INTRODUÇÃO

Segundo Cotran; Kumar e Robbins (2015), a fisiopatologia da asma é caracterizada por duas reações, imediata e tardia mas também pela produção de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13 pelos linfócitos Th2, desta forma a IL-4 e IL-13 são responsáveis pela indução da expressão de IgE pelos linfócitos B, além disto a IL-13 também atua aumentando a produção de muco nas vias aéreas e a IL-5 age na diferenciação e ativação dos eosinófilos. Desta forma na fase imediata, ocorre a degranulação dos mastócitos através da IgE, com subsequente liberação de histamina e Leucotrienos (LT) C4 e D4. Já na fase tardia, observa-se o recrutamento de mais células inflamatórias como os linfócitos Th2 e os eosinófilos.

Do ponto de vista clínico, a Global Initiative for Asthma (GINA) propõe que a asma é um distúrbio respiratório que possui como sintomas a obstrução reversível do fluxo aéreo, aperto no peito, chiado e tosse seca. Além disso, reforça que estes sintomas estão sujeitos a variações de intensidade e frequência, que podem ser provocadas por mudanças climáticas, atividade física, infecções virais e exposição a alérgenos.

Portanto, o tratamento da asma consiste no bloqueio das reações inflamatórias e na prevenção de exacerbações. (PIZZICHINI et al., 2020) Assim, os glicocorticóides são imprescindíveis na terapia farmacológica da doença, devido ao caráter imunossupressor destes fármacos (WILLIAMS, 2018), também por suprimirem a produção de citocinas do padrão Th2 e pela indução da apoptose de eosinófilos. (DUNICAN; FAHY, 2017)



No entanto, a terapia com os corticosteróides não é perfeita e apresenta uma série de efeitos adversos, sejam através dos corticóides inalatórios (CI) ou sistêmicos. Segundo Pizzichini et al. (2020) o uso de CI pode causar candidíase oral, disfonia e irritação de garganta. O uso prolongado de corticóides sistêmicos acarreta em efeitos ainda mais preocupantes, como osteoporose; síndrome de cushing; ganho de peso e dislipidemia; doenças cardiovasculares e diabetes. (LIU et al, 2013)

Nessa linha de raciocínio, outras drogas vêm sendo cotadas como possíveis adjuvantes no tratamento farmacológico da asma. Entre elas estão as estatinas, os inibidores da fosfodiesterase 5 e Vitamina D. No estudo clínico randomizado de Naing e Ni (2020), a atorvastatina foi estudada como possível adjuvante no tratamento da asma. O estudo trouxe resultados espirométricos incertos (VEF1 pré e pós e PFE) ao comparar atorvastatina e placebo, entretanto esta estatina apresentou redução nas células do escarro e melhores resultados no Questionário de Controle da Asma (ACQ) comparado ao placebo. Apesar dos resultados obtidos, os autores pontuaram que isto ainda não é suficiente para recomendar o uso de estatinas no tratamento da asma.

Já no artigo de Borsi et al. (2019), foi investigada a eficácia do uso diário de Sildenafil 50 mg a fim de melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida. O estudo foi conduzido no Irã, em 20 pacientes com asma grave e não controlada. Além de receberem o tratamento convencional de acordo com o estágio da doença, 10 pessoas foram tratadas com 50 mg de sildenafil diariamente e outras 10 receberam placebo na mesma dose. A administração diária de sildenafil não apresentou grandes melhoras nos valores espirométricos de VEF1, VEF1/CVF, CVF e FEF25-75. Os pacientes também foram submetidos a um questionário de qualidade de vida, onde o grupo tratado com sildenafil não apresentou melhora significativa comparado com o grupo que recebeu placebo.

Apesar da ação primordial no metabolismo osteomíneral e homeostase de cálcio e fosfato, a Vitamina D vem sendo postulada como possível agente anti-inflamatório. A deficiência deste hormônio vem sendo observada na asma, diabetes e artrite reumatóide, sendo associada com inflamação descomedida e desbalanço do sistema imunológico. (SASSI; TAMONE; D'AMELIO, 2018) Logo, o objetivo deste estudo é levantar dados na bibliografia sobre a Vitamina D como adjuvante no tratamento da asma.

## **2 OBJETIVO**

A asma é uma doença de caráter crônico e inflamatório que pode levar a danos irreversíveis, como o remodelamento das vias aéreas. Portanto, foi realizado uma revisão de literatura sobre a aplicabilidade da Vitamina D no tratamento da asma, tendo como objetivo levantar dados relacionados à ação da Vitamina D sobre as células, interleucinas e outros marcadores característicos da asma; qualidade de vida dos pacientes asmáticos; prevenção de exacerbações e função pulmonar através de valores espirométricos.



### 3 METODOLOGIA

Foram levantados dados da literatura científica, retirados de livros e artigos publicados nos últimos 6 anos. No entanto, referências que não foram publicadas no período proposto foram utilizadas por serem imprescindíveis no desenvolvimento e contextualização desta revisão. Os artigos foram retirados de plataformas digitais como Cochrane Library, Scielo e Pubmed. Os unitermos utilizados foram: Vitamin D; Asthma; Th2.

### 4 DESENVOLVIMENTO

O estudo de Zhou et al. (2023) testou os benefícios da Vitamina D em pacientes asmáticos através dos níveis séricos das interleucinas e pelos resultados espirométricos. Foram selecionadas 136 pessoas na participação deste estudo, sendo 60 pacientes asmáticos classificados como T2-high (inflamação com envolvimento significativo das células Th2, FeNO > 20 ppb e contagem sanguínea de eosinófilos > 150 células/ $\mu$ L), outros 30 pacientes diagnosticados com asma porém com padrão T2-low (inflamação com pouco envolvimento dos linfócitos Th2, apresentando mais neutrófilos, FeNO  $\leq$  20 ppb e contagem de eosinófilos  $\leq$  150 células/ $\mu$ L), os outros 40 participantes eram o controle. Em seguida, através de testes radioimunológicos foram determinados os níveis séricos de Vitamina D dos pacientes asmáticos, a partir disto foi feita uma média e os pacientes em deficientes de Vitamina D (Lo) e os com níveis satisfatórios de Vitamina D (Hi). Desta forma, os participantes foram submetidos ao teste de controle da asma (ACT) e foi observado que as pontuações dos pacientes com deficiência de Vitamina D foram consideravelmente menores do que os escores em pacientes que apresentaram os níveis regulares deste hormônio. Ademais, os pacientes com padrão asmático T2-low deficientes de vitamina D atingiram valores espirométricos de CVF% e PFE% inferiores aos dos pacientes T2-low com bons graus de vitamina D. Também foi observado em pacientes T2-high um aumento no número de eosinófilos naqueles que apresentaram carência da Vitamina. Os níveis de IL-5 em pacientes T2-high (Lo) estavam aumentados, da mesma forma que os níveis de IL-17 nos pacientes T2-low (Lo) também sofreram elevações.

O estudo de revisão sistemática e metanálise de Wang et al. (2022) reuniu os resultados de diversos estudos clínicos randomizados sobre a utilização de Vitamina D no tratamento da asma e DPOC. Nele foi proposto que a suplementação de Vitamina D pode ter efeitos sobre o VEF1% e na relação VEF1/CVF, sendo a segunda principalmente na asma. Todavia, não foi observado melhora na qualidade de vida e redução dos sintomas em indivíduos asmáticos. Outro estudo, também aponta a existência de uma relação favorável entre os níveis de Vitamina D e a relação VEF1/CVF em pacientes asmáticos fumantes. (TAMAŠAUSKIENĖ et al., 2015)

Um estudo transversal realizado em Minas Gerais no período de novembro de 2016 até setembro de 2017, associou valores deficientes ou insuficientes de Vitamina D a sibilância em pacientes pediátricos. 124



pacientes com sibilância periódica ou asmáticos participaram do estudo. Os níveis de 25(OH)D foram determinados através de imunoenaios e então os valores correspondentes a deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D foram, respectivamente, abaixo de 20 ng/mL; 21-29 ng/mL e acima de 30 ng/mL. Assim, foi observado que em pacientes asmáticos e que apresentaram episódios frequentes de sibilos, a prevalência de deficiência e insuficiência de Vitamina D foi de 57,3 %. (PEÇANHA et al., 2019)

Amorim et al. (2020) investigou a relação entre a Vitamina D e níveis eosinofílicos e de IgE em crianças asmáticas. Neste estudo, realizado entre maio e agosto de 2019 em Londrina - PR, os participantes incluídos foram aqueles com diagnóstico de asma estabelecido pelo GINA que faziam seguimento ambulatorial; uso de corticóides inalatórios constante; clínica estabilizada sem quadros exacerbados no último mês. Pacientes que tiveram exacerbações recentes ou fizeram uso de medicação que possa comprometer a metabolização da Vitamina D não participaram do estudo. Em seguida, os participantes foram divididos em dois grupos, indivíduos com níveis de Vitamina D superiores e inferiores a 24 ng/mL. Foi observado aumento no número de eosinófilos e IgE no grupo com nível de Vitamina D menor que 24 ng/mL, quando comparado ao grupo com bons valores da vitamina.

A respeito da prevenção de exacerbações, Williamson et al. (2023) realizou uma revisão sistemática e metanálise, onde coletou dados de vinte ensaios clínicos duplo-cegos randomizados controlados por placebo de suplementação de vitamina D em pacientes asmáticos. Destes vinte estudos, quinze contribuíram com informações relevantes para a análise do efeito protetor da Vitamina D prevenindo exacerbações. Os autores afirmam que não houve efeito da vitamina D na proporção dos pacientes que tiveram uma ou mais exacerbação, ademais é quase certo de que a suplementação de vitamina D tem uma redução de até 19% nas chances de ocorrência de uma ou mais exacerbações. Um dos estudos analisados apontou que não há benefício na administração de colecalciferol, no entanto o índice de exacerbações foi reduzido com o uso oral de calcidiol.

A aplicabilidade da Vitamina D no tratamento da asma também foi avaliada através de experimentos em modelos animais. Feng et al. (2021) em seu teste sensibilizou camundongos com ovoalbumina através de injeções intraperitoneais (ovoalbumina 20 µg com 50 µL de hidróxido de alumínio) e inalações de 1% de ovoalbumina aerossolizada. Os camundongos então foram separados em grupos, dois destes grupos receberam vitamina D, um fez uso oral do composto e outro fez uso inalatório. Ao decorrer do ensaio, foi observado que os níveis de IL-4, IL-5 e IL-13 bem como de IgE e histamina e a produção de muco diminuíram de forma significativa nos animais que receberam o tratamento com Vitamina D por via oral. No entanto, nos camundongos que fizeram a inalação da Vitamina D apenas a IL-13 apresentou uma queda considerável, os níveis de IgE não foram reduzidos expressivamente, a histamina, a princípio foi bastante reduzida, mas alguns dias depois esta redução se tornou irrelevante. Outros trabalhos experimentais como o de Cho et al. (2019) apresentaram resultados semelhantes. Neste ensaio evidenciou-se, através do lavado



broncoalveolar de camundongos que receberam injeções de vitamina D antes e após a sensibilização por ovoalbumina, uma redução nos níveis de IL-4, IL-5 e IgE, sendo a diminuição mais expressiva a de IL-4.

Ma et al. (2021) demonstrou através de experimentação animal que a Vitamina D possui efeito protetor em animais asmáticos (sensibilizados por ovoalbumina). A administração de 50 ng/mL e 100 ng/mL de Vitamina D foi capaz de diminuir de forma expressiva os níveis séricos de IgE. Ao mesmo tempo, houve uma intensa restauração das vias aéreas com o uso de 100 ng/mL de vitamina D. Além destes resultados, o estudo trouxe mais informações a respeito das propriedades anti-inflamatórias da Vitamina D, que exerceu um bloqueio na via do NF- $\kappa$ B, ocasionando numa diminuição da expressão de IL-17 e aumento nos níveis das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e TGF- $\beta$ 1.

Dessa vez, no experimento realizado por Huang et al. (2019) foi proposto que a Vitamina D reduz a remodelagem das vias aéreas através de uma inibição na via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina. Neste estudo, ao comparar o grupo de camundongos asmáticos com o grupo de camundongos sensibilizados e que receberam 100 ng/mL de Vitamina D, foi visto que a suplementação de Vitamina D provocou redução do remodelamento das vias respiratórias, bem como da quantidade de células inflamatórias presentes no pulmão. Ademais, este efeito protetor das vias aéreas foi relacionado com uma inibição da via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, pois os camundongos asmáticos apresentaram um aumento na expressão de Wnt5a RNA e  $\beta$ -catenina, enquanto nos animais tratados com Vitamina D essa estimulação foi inibida.

Grund et al. (2023) realizou um experimento em modelo animal sensibilizando camundongos com ovoalbumina e consequentemente os tornando em animais asmáticos. Desta forma, os camundongos foram divididos em duas categorias, um grupo recebeu uma alimentação rica em Vitamina D, durante o tempo em que o outro grupo foi submetido a uma dieta deficiente de Vitamina D. Os animais que receberam a dieta rica em Vitamina D apresentaram uma menor resistência ao fluxo aéreo nas vias respiratórias, o que é sugestivo de que a Vitamina D tenha atenuado a hiperresponsividade das vias aéreas. Ao comparar os dois grupos, foi relatado um aumento na secreção de IL-10 e uma queda nos níveis de IgE no grupo que fez a suplementação de Vitamina D. Entretanto, os animais que receberam a dieta pobre em Vitamina D apresentaram níveis de IL-4 inferiores aos dos camundongos com alimentação rica em Vitamina D.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma doença alérgico-inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por limitação aguda ao fluxo aéreo e hiper-reatividade brônquica. O tratamento da asma visa a supressão da resposta alérgico-inflamatória exacerbada. Nesse sentido os glicocorticóides, pelas suas ações anti-inflamatórias potentes, são muito utilizados. Entretanto, o tratamento convencional com os corticosteróides possui limitações e efeitos adversos. Nessa linha de raciocínio algumas pesquisas têm postulado que fármacos “off-label” como os inibidores da fosfodiesterase 5, as estatinas e a Vitamina D podem contribuir na melhoria



dos sintomas da asma. Pesquisas sugerem que a deficiência de Vitamina D está relacionada com os valores espirométricos em pacientes asmáticos e níveis de interleucinas e outros biomarcadores típicos da asma. Contudo, ainda não existem fortes evidências sobre um possível papel protetor da Vitamina D, evitando exacerbações e melhorando a qualidade de vida. Portanto, os benefícios da vitamina D no tratamento da asma ainda são discretos e incertos, sendo necessária a realização de mais estudos acerca do tema.



## REFERÊNCIAS

- AMORIM, C. L. C. G. DE et al. Vitamina D e sua associação com níveis de eosinófilos e IgE em crianças com asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, 6 nov. 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200279>
- Borsi H, Raji H, Shoushtari MH, Tavakol H, Haghizadeh MH, Mal-Amir MD. Investigating the effect of sildenafil on improving lung function and quality of life in the patients with severe asthma. *J Family Med Prim Care*. 2019 Jul;8(7):2361-2363. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_334\_19. PMID: 31463257; PMCID: PMC6691445.
- CHO, S. W. et al. Preventive and therapeutic effects of vitamin D in a mouse model of allergic asthma. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, v. 37, n. 3, p. 130–137, 2019.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10. ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2015.
- DUNICAN, E. M.; FAHY, J. V. Asthma and corticosteroids: time for a more precise approach to treatment. *European Respiratory Journal*, v. 49, n. 6, p. 1701167, jun. 2017.
- FENG, L. et al. Study Effect of Vitamin D on the Immunopathology Responses of the Bronchi in Murine Model of Asthma. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*, v. 20, n. 5, p. 509–519, 28 set. 2021.
- GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Main Report. 2023. Disponível em: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. Acesso em: 21/07/2023.
- GRUND, J. C. et al. Vitamin D3 resolved human and experimental asthma via B lymphocyte–induced maturation protein 1 in T cells and innate lymphoid cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, v. 2, n. 3, p. 100099–100099, 1 ago. 2023.
- HUANG, Y. et al. Vitamin D alleviates airway remodeling in asthma by down-regulating the activity of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *International Immunopharmacology*, v. 68, p. 88–94, 1 mar. 2019.
- LIU, D. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, v. 9, n. 1, p. 30, 2013.
- Ma JG, Wu GJ, Xiao HL, Xiao YM, Zha L. Vitamin D has an effect on airway inflammation and Th17/Treg balance in asthmatic mice. *Kaohsiung J Med Sci*. 2021 Dec;37(12):1113-1121. doi: 10.1002/kjm2.12441. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34460994.
- Naing C, Ni H. Statins for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 15;7(7):CD013268. doi: 10.1002/14651858.CD013268.pub2. PMID: 32668027; PMCID: PMC7388183.
- PEÇANHA, M. B. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 45, n. 1, 2019.
- PIZZICHINI, M. M. M. et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 46, n. 1, 2020.
- SASSI, F.; TAMONE, C.; D'AMELIO, P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, v. 10, n. 11, p. 1656, 3 nov. 2018.



TAMAŠAUSKIENĖ, L. et al. Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina*, v. 51, n. 6, p. 321–327, 2015.

WANG, Y. et al. Efficacy of vitamin D supplementation on COPD and asthma control: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, v. 12, p. 04100, 16 dez. 2022.

WILLIAMSON, A. et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2023, n. 2, 6 fev. 2023.

WILLIAMS, D. M. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respiratory Care*, v. 63, n. 6, p. 655–670, 24 maio 2018.

ZHOU, Y. et al. Evaluating the effects of vitamin D Level on airway obstruction in two asthma endotypes in humans and in two mouse models with different intake of vitamin D during early-life. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1107031, 2023.