



Possível papel da vitamina D no tratamento da asma: Revisão bibliográfica

Raíssa Lobo Alkmin Meneghetti

E-mail: rayverdao@gmail.com

Nicolau Elias Heluy Neto

Universidade de Ribeirão Preto

E-mail: nehnunaerp@gmail.com

RESUMO

De acordo com a Global Initiative for Asthma (GINA), a asma é uma complicação inflamatória crônica das vias aéreas, com achados clínicos como tosse, dispnéia, aperto no peito, chiado e limitações variáveis do fluxo aéreo expiratório. Sendo os sinais mais evidentes da patologia, segundo KUMAR et al, 2018, a oclusão dos bronquíolos por muco, inflamação crônica dos brônquios por eosinofilia, hipertrofia e hiperreatividade da musculatura lisa dos brônquios.

Palavras-chave: Asthma, Vitamina D, Human, Glucocorticoids e Broncodilatadores.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Global Initiative for Asthma (GINA), a asma é uma complicação inflamatória crônica das vias aéreas, com achados clínicos como tosse, dispnéia, aperto no peito, chiado e limitações variáveis do fluxo aéreo expiratório. Sendo os sinais mais evidentes da patologia, segundo KUMAR et al, 2018, a oclusão dos bronquíolos por muco, inflamação crônica dos brônquios por eosinofilia, hipertrofia e hiperreatividade da musculatura lisa dos brônquios.

Segundo Kumar et al. Robbins Basic Pathology 10, a reação inicial é dominada por broncoconstrição, aumento da produção de muco, graus variáveis de vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. A reação de fase tardia é dominada pelo recrutamento de leucócitos, notavelmente eosinófilos, neutrófilos e mais células T. Embora as células TH2 sejam o tipo de célula T dominante envolvido na doença, outras células T que contribuem com a inflamação incluem as células TH17 (produtoras do IL-17), que recrutam neutrófilos. Frente as informações fisiológicas e fisiopatológicas citadas previamente, CAIN: CIDLOWSKI, 2017, afirma que glicocorticóides exógenos vem sendo usados como terapia adjuvante para o centros da asma devido a sua capacidade imunossupressora, em distúrbios imunitários desde 1948.

Sendo assim, um dos mecanismos pelos quais os corticosteroides atuam na asma é através da supressão das citocinas do tipo 2 e os múltiplos efeitos dessas citocinas nas vias aéreas células epiteliais, incluindo aumento nos níveis de óxido nítrico no ar exalado. Os corticosteroides também são eficazes na promoção da apoptose de eosinófilos (Dunican, EM, 2017). Especificamente, os GCs agem inibindo genes inflamatórios e estimulando a transcrição de genes anti-inflamatórios, levando à redução da ativação,



recrutamento e sobrevivência de células inflamatórias e epiteliais. Eles também podem regular a função imunomoduladora das células musculares lisas e afetar a remodelação das vias aéreas na asma (Henderson, I, 2020).

No entanto, segundo GINA, em pacientes que apresentam asma leve ou severa, podem haver divergências entre as respostas do controle dos sintomas e a contenção de exacerbações. Dessa forma, pacientes que têm os sintomas controlados ainda correm risco de crises asmáticas, e para pacientes em que os sintomas persistem, efeitos colaterais podem ser um problema caso as doses de CI sejam aumentadas. Há todavia, segundo BARNES, 2013; expectativas positivas quanto a possibilidade de otimizar-se a terapia anti- inflamatória da asma, e uma das apostas é a reversão do estado de resistência ao glicocorticoide, utilizando as estatinas como tratamento suplementar.

Segundo BARNES, P.J; 2013, as estatinas são uma dessas classes de medicamentos com potencial como alternativa de tratamento para doenças pulmonares crônicas. Eles são medicamentos anti-colesterol e agem como inibidores da 3-hidroximetil-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, bloqueando a conversão de HMG-CoA em biossíntese de mevalonato, um intermediário vital no metabolismo do colesterol. Além de terem muitos efeitos pleiotrópicos juntamente de sua conhecida atividade de redução do colesterol, como mucoinibitória, anti-proliferativa, atividade antitrombótica e anti-antioxidante, propiciando, também, uma redução na morbidade e mortalidade da doença obstrutiva crônica do pulmão e aperfeiçoamento no funcionamento do pulmão têm sido atribuídos ao uso terapêutico das estatinas.

Visando, melhorar o tratamento dos sintomas adversos a patologia em asmáticos, alguns estudos indicaram que a vitamina D pode ter importante papel no manejo da asma em adultos. (Havan M, Razi CH, Bulus AD, Köksal AO, Andiran N. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients.)

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para realização dessa revisão bibliográfica, foram levantados dados existentes na literatura e em artigos publicados nas plataformas on-line de referência científico acadêmico, como Pubmed e Scielo, no último ano, com algumas ressalvas julgadas importantes para o desenvolvimento do trabalho. As publicações de base tem como palavras chave: Asthma, Vitamina D, Human e Glucocorticoids e Broncodilatadores.

3 RESULTADOS

Segundo, Arch Argent Pediatr 2017, além da importância da Vitamina D para o esqueleto e composição da matriz óssea, foi observado em estudos pré-clínicos e em animais que essa vitamina pode exercer efeitos benéficos para algumas patologias, dentre elas a asma. Sabendo disso, há evidências em



COPD de que a suplementação de vitamina D pode ajudar a reduzir muitas doenças em pacientes com níveis séricos baixos de 25-hidroxivitamina-D (menos de 20-25 ng/ml). Frente a isso, a deficiência de Calcitriol foi frequentemente encontrado em pacientes asmáticos graves, associada a redução de FEV1, aumento de FENO, aumento de BMI e eosinofilia. A redução desse nutriente, portanto, passou a ser evidenciada em adultos e crianças com asma, diferentemente de em indivíduos não asmáticos, sendo a dosagem caracterizada por valores de 25(OH)D entre 20 e 30 ng/ml (Andújar-Espinosa R, Salinero-González L; Sep 2021)

Nesse contexto, ensaios clínicos randomizados sugeriram que a suplementação de vitamina D pode prevenir exacerbações de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Para a DPOC, o benefício parece estar limitado a indivíduos com níveis basais de 25-hidroxivitamina D (25OHD) <25 nmol/L. Foi realizada uma análise post hoc de dados de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para investigar o efeito que a suplementação mensal de alta dose de vitamina D (versus placebo) teve em idosos com asma e/ou DPOC. No geral, foi descoberto que a suplementação de vitamina D não afetou o risco de exacerbação (razão de risco 1,08; IC95% 0,84–1,39). Entre aqueles com 25OHD basal <25 nmol/L, no entanto, a taxa de risco foi de 0,11 (IC 95% 0,05-0,51); *p* para interação = 0,001. Embora a suplementação mensal de vitamina D não tenha tido impacto geral no risco de exacerbações de asma ou DPOC, encontramos evidências de um provável benefício entre aqueles com deficiência grave de vitamina D. Camargo, C.A., Jr.; Toop, L.; Sluyter, J.; Lawes, C.M.M.; Waayer, D.; Khaw, K.-T.; Martineau, A.R.; Scragg, R. 2021, 13, 521.

Os estudos realizados por Wang Y, Wang J, Chen L, Zhang H, Yu L, Chi Y, Chen M, Cai Y. 2022 Dec 16;12:04100, constataram que a suplementação de DV melhorou os indicadores de asma e DPOC, especialmente na função pulmonar, escores SGRQ, IL-5, IgE e IL-10 (no grupo de deficiência de DSE sororo). Embora o efeito do tratamento tenha sido heterogêneo entre os ensaios e possa ter sido superestimado, a suplementação de DV foi um método promissor de baixo custo, baixo risco e risco para controlar a asma e a DPOC.

Ademais, o trabalho de Liu M, Wang J, Sun X. Front Nutr. 2022 Jul 6;9:860628., constatou que a suplementação de vitamina D pode reduzir as exacerbações da asma, especialmente em crianças, e dentro de 6 meses após o acompanhamento. Além disso, a vitamina D tem um efeito positivo na melhoria do FEV1 de pacientes cujo valor basal do FEV1 é inferior a 70%, mas ainda são necessários mais ECRs para apoiar essa conclusão.

Por fim, Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguín F, Aujla SJ, Celedón JC. Vitamin D and asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jan 15;185(2):124-32, evidenciou em suas pesquisas e testes que a insuficiência ou deficiência de vitamina D (nível de 25[OH]D < 30 ng/ml) na linha de base foi associada



ao aumento do risco de exacerbações graves da asma durante 4 anos de acompanhamento dos pacientes testados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é caracterizada por uma inflamação brônquica induzida por alérgenos específicos cuja a fisiopatogenia é dirigida por linfócitos T-helper 2, que liberam citocinas como a interleucina IL-4 e a IL-5 oriundas de mastócitos e macrófagos, exacerbando o processo alérgico-inflamatório com ativação de eosinófilos. Frente a isso, o principal tratamento recorrido são os glicocorticoides, os quais tem se mostrado muito eficientes, porém com muitos efeitos adversos. Para isso, os médicos tem recorrido a associação desse fármaco aos broncodilatadores, o que teve um efeito positivo no tratamento de asmáticos. No entanto, visando melhorar a qualidade de vida do paciente portador dessa patologia, recorreremos a associação da vitamina D, que apesar de pouco explorada ainda, já demonstrou bons resultados frente ao tratamento de asmáticos, possibilitando ativar fatores de remodelamento epitelial e tendo um efeito imunológico positivo, além de atuar bem associada aos glicocorticoides, o que reforça a necessidade de estudar esse antioxidante.



REFERÊNCIAS

ARCH ARGENT PEDIATR 2017; 115(40336-342). Effects de la concentration de 25-hidroxi vitamina D sobre la granddad y el control del asma en pacientes asmáticos en edad escolar.

ANDÚJAR-ESPINOSA R, SALINERO-GONZÁLEZ L. Vitamin D supplementation: A treatment with possible benefits in asthma. Arch Bronconeumol. 2021 Sep;57(9):567-568. doi: 10.1016/j.arbr.2021.06.009. Epub 2021 Jul 3. PMID: 35702912.

BARNES, P.J.; Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Volume 131, Issue 3, 2013, Pages 636-645, ISSN 0091-6749, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1564>.

CAIN, D. W.; CIDLOWSKI, J. A. Immune regulation by glucocorticoids. Nature Reviews Immunology, v. 17, n. 4, p. 233–247, 13 fev. 2017.

CAMARGO, C.A., JR.; TOOP, L.; SLUYTER, J.; LAWES, C.M.M.; WAAYER D.; KHAW, K.-T.; MARTINEU, A.R.; SCRAGG, R. Effect of Monthly Vitamin D Supplementation on Preventing Exacerbations of Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Older Adults: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. Nutrients 2021, 13, 521. <https://doi.org/10.3390/nu13020521>

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.

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.

HAVAN M, RAZI CH, BULUS AD, KOKSAL AO, ANDIRAN N. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients. Arch Argent Pediatr. 2017 Aug 1;115(4):336-342. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2017.eng.336. PMID: 28737861.

HENDERSON I, CAIAZZO E, MCSHARRY C, GUZIK TJ, MAFFIA P. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? Pharmacol Res. 2020 Oct;160:105189. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105189. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32911071; PMCID: PMC7672256.

JOLLIFFE DA, GREENBERG L, HOOPER RL, GRIFFITHS CJ, CAMARGO CA JR, KERLEY CP, JENSEN ME MAUGER D, STELMACH I, URASHIMA M, MARTINEU AR. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med. 2017 Nov;5(11):881-890. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins Patologia básica. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

LIU M, WANG J, SUN X. A Meta-Analysis on Vitamin D Supplementation and Asthma Treatment. Front Nutr. 2022 Jul 6;9:860628. doi: 10.3389/fnut.2022.860628. PMID: 35873428; PMCID: PMC9300755.

PAUL G, BRREHM JM, ALCORN JF, HOLGUÍN F, AUJILA SJ, CELEDÓN JC. Vitamin D and asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jan 15;185(2):124-32. doi: 10.1164/rccm.201108-1502CI. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22016447; PMCID: PMC3297088.



WANG Y, WANG J, CHEN L, ZHANG H, YU L, CHI Y, CHEN M, CAI Y. Efficacy of vitamin D supplementation on COPD and asthma control: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022 Dec 16;12:04100. doi: 10.7189/jogh.12.04100.