



Revisão bibliográfica a respeito do papel anti-asma da vitamina D

João Pacheco de Souza Amaral Neto

E-mail: joapachecoamaralneto@gmail.com

Nicolau Elias Heluy Neto

Universidade de Ribeirão Preto

E-mail: nehnunaerp@gmail.com

RESUMO

De acordo com a instituição Global Initiative for Asthma (GINA), a asma é uma doença de caráter alérgico inflamatório que apresenta tosse, sibilos, dispneia, aperto no peito e obstrução das vias aéreas. No entanto, estes sintomas podem variar ao longo do tempo e em intensidade, e assim situações como mudanças climáticas, infecções respiratórias virais, exposição ao alérgeno e prática de atividades físicas podem servir como gatilho e desencadear estes sintomas com variações de tempo e intensidade.

Palavras-chave: Asma, Vitamina D, (GCCs), Th2.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a instituição Global Initiative for Asthma (GINA), a asma é uma doença de caráter alérgico inflamatório que apresenta tosse, sibilos, dispneia, aperto no peito e obstrução das vias aéreas. No entanto, estes sintomas podem variar ao longo do tempo e em intensidade, e assim situações como mudanças climáticas, infecções respiratórias virais, exposição ao alérgeno e prática de atividades físicas podem servir como gatilho e desencadear estes sintomas com variações de tempo e intensidade.

Do ponto de vista patofisiológico, a asma é caracterizada pela resposta inflamatória provocada pelas células Th2 produtoras de interleucina (IL)-5 e 4 e 13. IL-4 e IL-13 induzem a produção de imunoglobulina E (IgE), que por sua vez leva a liberação de histamina pelos mastócitos, assim como a liberação de Leucotrienos (LT) C4 e D4. A IL-5 atua na ativação de eosinófilos e a produção de muco é aumentada pela IL-13. Esta fase da inflamação é chamada de reação imediata. Já a reação tardia é marcada pela presença e recrutamento de células tanto de células Th2, como Th17 como os neutrófilos. (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2015)

O tratamento da asma, segundo Pizzichini et al. (2020), busca controlar a doença e prevenir exacerbações; perda da função pulmonar e instabilidade da doença. Desta forma, os glicocorticóides (GCCs) são considerados o alicerce do controle da asma crônica, pois são os medicamentos mais eficazes em manter a asma controlada devido aos seus efeitos anti-inflamatórios. (WILLIAMS, 2018) Os GCCs sintéticos vêm sendo utilizados no tratamento de transtornos de imunidade desde 1948, graças a capacidade imunossupressora destes agentes (CAIN; CIDLOWSKI, 2017) e são empregados na terapia farmacológica



da asma por suprimirem citocinas do tipo 2 e a série de efeitos provocados por estas citocinas, além de induzirem a apoptose de eosinófilos. (DUNICAN; FAHY, 2017)

Entretanto, o tratamento farmacológico utilizando GCCs apresenta limitações, visto que o uso dos inalatórios apresentam podem levar a disfonia, irritação de garganta como possíveis efeitos adversos (PIZZICHINI et al, 2020) e a terapia prolongada com GCCs sistêmicos pode causar diversos efeitos colaterais como osteoporose, síndrome de Cushing e ganho de peso, diabetes, doenças cardiovasculares e dislipidemia. (LIU et al, 2013) Além disso, cerca de 10% dos asmáticos respondem mal ao tratamento com GCCs. (XYE et al, 2022)

Nessa perspectiva, a literatura aponta as estatinas, inibidores da fosfodiesterase 5 e vitamina D como drogas *off label* para o tratamento da asma. Apesar da vitamina D ser classicamente conhecida pelo seu papel de regulação homeostática do cálcio e fosfato e controle do metabolismo osteomineral, sua deficiência foi notada em doenças como diabetes, asma e artrite reumatóide, condições associadas com inflamação intensa e desequilíbrio do sistema imune. (SASSI; TAMONE; D'AMELIO, 2018) Portanto, o objetivo deste estudo é realizar um levantamento bibliográfico sobre o potencial da Vitamina D atuando como coadjuvante no tratamento anti-asma.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram levantados dados da literatura científica, baseados em livros e artigos publicados nos últimos 6 anos, podendo haver exceções caso o artigo traga informações cruciais para o desenvolvimento desta revisão. Os artigos foram retirados de plataformas digitais como Pubmed, Scielo, Cochrane Library e Periódico CAPES. As palavras chave para busca das informações foram: Vitamin D, asthma, Th2.

3 RESULTADOS

Buscando testar a aplicabilidade da vitamina D no tratamento da asma, foram publicados diversos estudos que analisam os efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes asmáticos. De acordo com Han et al.(2018), em crianças asmáticas a deficiência de vitamina D possivelmente intensificou a resposta do linfócito Th2, pois modificou os efeitos estimados das IL-5 e IL-13 sobre a IgE e eosinófilos. Além disso, exacerbações de asma severas estão relacionadas com níveis de 25-hidroxi-vitamina D menores que 30 ng/ml em porto-riquenhos. (SZENTPETERY et al., 2018)

Nesta chave de discussão, o estudo de Forno et al. (2020), realizado nos Estados Unidos, mostrou que a suplementação de vitamina D em crianças não prolongou significativamente o tempo entre uma exacerbação e a outra, visto que 37,5% dos pacientes tratados com a vitamina D tiveram ao menos um caso de crise asmática severa durante a realização do teste. Já no Brasil, o estudo de Amorim et al. (2020) avaliou os níveis séricos de vitamina D em crianças de 6 a 12 anos, com diagnóstico de asma estabelecido pelo



GINA e em uso de (GCCs) inalatórios. Neste estudo foi demonstrado que a deficiência de vitamina D está associada com maiores níveis de IgE e maior população de eosinófilos, visto que estes achados clínicos foram apresentados pelas crianças com níveis de vitamina D menores que 24 ng/ml. No entanto, de acordo com Jolliffe et al. (2017) a população estudada apresentou queda nas taxas de exacerbações da asma com o uso combinado de vitamina D com (GCCs) sistêmicos, principalmente em pacientes em que os níveis de calcidiol eram inferiores a 25nmol/L.

O estudo de Ramos- Martinez et al. (2018), realizado na cidade do México, comparou a resposta de dois grupos de pacientes aos tratamentos propostos. Os grupos receberam a terapia medicamentosa proposta pelo GINA, porém enquanto um grupo recebeu placebo associado ao tratamento convencional, o outro grupo fez suplementação de vitamina D. Foi observado uma expressão de catelicidina aumentada no grupo que recebeu o calcitriol, além de redução nos níveis de IL-5, IL-9 e IL-13. Propondo que além de suprimir interleucinas do tipo 2, a vitamina D também intensificou mecanismos da imunidade inata.

O estudo de Zhou et al. (2023) contou com a participação de 136 pessoas, sendo 60 destes participantes asmáticos que apresentam um padrão inflamatório induzido por Th2 (*T2-high*); 36 deles pacientes com um tipo de asma de pouco envolvimento das células Th2 (*T2-low*), sendo caracterizada por uma inflamação rica em neutrófilos e os outros 40 indivíduos foram o controle. Então, foram avaliados os níveis séricos de hidróxi-vitamina D destes indivíduos através de testes radioimunológicos, dividindo os pacientes asmáticos entre aqueles que apresentaram deficiência de vitamina D e os que tinham níveis suficientes de vitamina D. Os participantes passaram pelo teste de controle de asma (ACT), e evidenciou-se que os pacientes *T2-low* deficientes de vitamina D apresentaram capacidade vital forçada (CVF) e pico de fluxo expiratório (PFE) reduzidos. Além disso, ambos os pacientes *T2-high* e *T2-low* apresentaram queda na razão VEF1/CVF. Os níveis de IL-5 em pacientes *T2-high* com deficiência de vitamina D apresentaram um aumento significativo em relação aos pacientes *T2-high* com níveis suficientes de vitamina D, o mesmo foi visto na expressão de IL-17 em pacientes *T2-low*.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma é uma doença inflamatória alérgica, caracterizada por diversos sintomas inconstantes, que podem ser desencadeados em diferentes situações. Graças aos efeitos anti-inflamatórios destes agentes, os (GCCs) são a base do tratamento clássico da asma. Todavia, esses fármacos possuem limitações e efeitos indesejados. Assim, realizaram-se diversos estudos propondo a vitamina D como um coadjuvante no tratamento anti-asma. Entretanto, há uma divergência nos resultados visto que alguns autores apontam que a vitamina D possui efeito supressor sobre a expressão de interleucinas e a diferenciação de eosinófilos. Ao passo que outros estudos indicam que a vitamina D não age significativamente no espaçamento entre



exacerbações. Assim, mostra-se que a realização de mais estudos acerca do potencial anti-asma da vitamina D é necessária, pois seus benefícios são incertos, assim como seus mecanismos de ação.



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.
- CAIN, D. W.; CIDLOWSKI, J. A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*, v. 17, n. 4, p. 233–247, 13 fev. 2017.
- 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.
- FORNO, E. et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels. *JAMA*, v. 324, n. 8, p. 752, 25 ago. 2020.
- 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.
- HAN, Y.-Y. et al. Vitamin D insufficiency, TH2 cytokines, and allergy markers in Puerto Rican children with asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, v. 121, n. 4, p. 497-498.e1, out. 2018.
- JOLLIFFE, D. A. et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 5, n. 11, p. 881–890, nov. 2017.
- 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.
- 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.
- RAMOS-MARTÍNEZ, E. et al. Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN γ levels and cathelicidin expression. *Cytokine*, v. 108, p. 239–246, ago. 2018.
- SASSI, F.; TAMONE, C.; D'AMELIO, P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, v. 10, n. 11, p. 1656, 3 nov. 2018.
- SZENTPETERY, S. E. et al. Vitamin D insufficiency, plasma cytokines, and severe asthma exacerbations in school-aged children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 6, n. 1, p. 289-291.e2, jan. 2018.
- WILLIAMS, D. M. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respiratory Care*, v. 63, n. 6, p. 655–670, 24 maio 2018.
- XIE, Y. et al. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 149, n. 2, p. 467–479, fev. 2022.



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.