



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Uso de vitamina D no tratamento da asma: revisão sistemática

Milena Costa Seixas

Salvador (Bahia)
Março, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

(fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA)

S462	<p>Seixas, Milena Costa</p> <p>Uso de vitamina D no tratamento da asma: revisão sistemática/ Milena Costa Seixas . – Salvador, 2017.</p> <p>32 f.</p> <p>Orientadora: Margarida Célia Lima Neves.</p> <p>TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2017.</p> <p>1. Vitamina D. 2. Asma. I. Neves, Margarida Célia Lima. II. Título.</p> <p>CDU: 577.161.2</p>
------	--



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Uso de vitamina D no tratamento da asma: revisão sistemática

Milena Costa Seixas

Professor orientador: **Margarida Célia Lima Costa Neves**

Monografia de conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Março, 2017

Monografia: *Uso de vitamina D no tratamento da asma: revisão sistemática*, de **Milena Costa Seixas**.

Professor orientador: **Margarida Célia Lima Costa Neves**

COMISSÃO REVISORA:

- **Margarida Célia Lima Costa Neves** (Professora orientadora), Professora do Departamento Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Maria Margarida dos Santos Britto**, Professora do Departamento Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Murilo Pedreira Neves Júnior**, Professor do Departamento Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2017

Ninguém caminha sem aprender a caminhar, sem aprender a fazer o caminho caminhando, refazendo e retocando o sonho pelo qual se pôs a caminhar... (Paulo Freire)

À Minha Avó , **Maria José Costa**, à minha
mãe, **Maria da Conceição Costa**, e à minha
falecida tia, **Valdeci Costa**, pelo incentivo,
apoio e exemplo de vida.

EQUIPE

- Milena Costa Seixas, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: milena.c.seixas@gmail.com; e
- Margarida Célia Lima Costa Neves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Faculdade de Medicina da Bahia/FMB

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS	2
SIGLÁRIO	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. Conceituação da doença	6
III.2. Classificação da asma	6
III.3. Diagnóstico	7
III.4. Tratamento	9
III.5. O papel da vitamina D	9
IV. METODOLOGIA	12
IV.1. Desenho do estudo	12
IV.2. Estratégia de busca	12
IV.3. Critérios de Inclusão	12
IV.4. Critérios de exclusão	12
IV.5. Seleção dos estudos	12
V. RESULTADOS	14
VI. DISCUSSÃO	19
VII. CONCLUSÃO	21
VIII. SUMMARY	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

FLUXOGRAMA

FLUXOGRAMA 1. Seleção dos artigos	12
--	-----------

QUADROS

QUADRO 1. Níveis de controle da asma	7
QUADRO 2. Artigos selecionados	13
QUADRO 3. Comparação entre a qualidade dos estudos	13
QUADRO 4. Comparação entre a metodologia dos estudos	14

SIGLÁRIO

- 1.** CI: Corticosteróide Inalatório
- 2.** FEV1: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
- 3.** GINA: Global Initiative for Asthma
- 4.** IFN: Interferon
- 5.** IgE: Imunoglobulina E
- 6.** IL: Interleucina
- 7.** JAMA: Journal of the American Medical Association
- 8.** PC₂₀FEV1: Teste de Broncoprovocação
- 9.** PFE: Pico Expiratório Forçado

I. RESUMO

Introdução: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas com obstrução do fluxo aéreo devido ao broncoespasmo e edema. O tratamento farmacológico consiste principalmente no uso de corticosteróide inalatório e broncodilatador. Alguns estudos recentes sugerem uma possível associação entre asma e a deficiência de vitamina D. **Objetivo:** Avaliar possíveis benefícios da suplementação de vitamina D enquanto tratamento adjuvante para asma. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura disponível nos bancos de dados PUBMED/MEDLINE, LILACS, SCIELO e COCHRANE/BIREME. **Resultados:** Foram incluídos 7 artigos. Em 5, houve suplementação de Vitamina D, variando quanto ao uso de corticosteroide. Destes, um único demonstrou haver melhor controle da doença e da função pulmonar com a suplementação de Vitamina D contra 2 estudos que não demonstraram haver diferenças; 2 destes estudos demonstraram algum benefício imunológico contra 1 estudo que demonstrou não haver esta diferença. Entretanto, 2 trabalhos incluídos na revisão não realizam suplementação de colecalciferol e, a partir da avaliação dos níveis séricos da vitamina, concluíram ambos que há uma melhora na função pulmonar para níveis séricos maiores de Vitamina D, tendo ainda um destes estudos demonstrado não haver benefício na função imunológica. **Discussão:** Os estudos são divergentes quanto aos desfechos avaliados e resultados encontrados. Além disso, há falta de padronização quanto à suplementação de Vitamina D e ao tratamento com corticosteroide. **Conclusão:** Não se pode concluir que haja melhora no controle da asma brônquica, quanto a função pulmonar e na resposta imunológica dos pacientes quando de suplementa Vitamina D, associada ou não com corticosteróide, embora escassos, mas relevantes estudos tenham demonstrado melhora na função pulmonar e menor hiperreatividade das vias aéreas com o aumento dos níveis séricos de Vitamina D nos indivíduos portadores de asma.

Palavras-chave: 1. Asma. 2. Vitamina D. 3. Suplementação

II. OBJETIVOS

II.1. Principal

Avaliar os possíveis benefícios clínicos do uso de vitamina D como tratamento adjuvante na asma;

II.2 Secundários

- Comparar a resposta terapêutica de pacientes em tratamento convencional de asma com e sem uso de vitamina D;

- Avaliar se os possíveis benefícios tem associação com a suplementação de Vitamina D em caso de deficiência/insuficiências prévias;

- Avaliar se há associação entre a melhora da asma em pacientes submetidos à reposição de Vitamina D e o aumento da dosagem sérica desta vitamina durante o tratamento da enfermidade.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. Conceituação da doença

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas cujos sintomas têm variados graus de intensidade. Pode acometer indivíduos de todas as idades, embora seja mais prevalente em crianças, e geralmente é associada a considerável morbidade e necessidade de atendimentos em serviços de emergência e internamentos durante as crises.

Em virtude de seu reconhecimento enquanto problema de saúde pública, teve início no Brasil a implantação de programas de controle da asma e rinite alérgica, através da dispensação de medicamentos de alto custo, fato que resultou em significativa redução do número de hospitalizações por asma no período entre 2006 e 2010 (1).

Trata-se de uma condição de inflamação crônica devido a hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e consequente obstrução brônquica, levando a episódios recorrentes de sibilos, dispnéia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são habitualmente reversíveis espontaneamente ou com tratamento farmacológico (2).

A patogênese da asma está relacionada com mecanismos moleculares e celulares da inflamação das vias aéreas, amplamente dependente da sensibilização pela Imunoglobulina E (IgE), e após o segundo contato do mesmo alérgeno com a submucosa, este liga-se à IgE presente na superfície dos mastócitos e basófilos, e através de uma reação antígeno-anticorpo, desencadeia a degranulação destas células e a liberação de mediadores pré-formados (histamina) e derivados dos fosfolípidicos de membrana (serotonina, leucotrienos, prostaglandinas), responsáveis por causar contração do músculo liso brônquico e inflamação da mucosa respiratória, resultando no broncoespasmo, edema da mucosa brônquica e hipersecreção de muco. Os linfócitos Th2, presentes na mucosa brônquica na asma, induzem a síntese de IgE pelos plasmócitos, através da ação de citocinas como a interleucina (IL)-4 e a IL-13, e leva a diferenciação e ativação dos eosinófilos através da ação da IL-5. Por fim, eosinófilos que infiltram a mucosa brônquica também fixam IgE na sua membrana de superfície e respondem ao contato com o alérgeno, liberando mais mediadores inflamatórios (3).

III.2. Classificação da asma

A asma é uma doença heterogênea na qual podem ser reconhecíveis alguns fenótipos. Como exemplos temos a asma alérgica, a asma não alérgica, a asma de início tardio, a asma com limitação

fixa de fluxo aéreo, por remodelação das paredes das vias aéreas, e a asma com a obesidade. A asma alérgica é o fenótipo mais frequente, muitas vezes associado com doença alérgica mais sistêmica, como eczema, rinite alérgica, alergia a alimentos e medicamentos, na qual se pode observar eosinofilia ao exame do escarro, com boa resposta ao tratamento com corticosteroides inalatórios. Já nos casos de asma não alérgica, o perfil celular do escarro pode ser neutrofílica, eosinofílica ou conter apenas algumas células inflamatórias e muitas vezes respondem menos aos corticosteróides inalatórios (2).

As crises de asma podem ser desencadeadas ou agravadas por múltiplos fatores, sendo que os principais agentes causais identificados são os alérgenos inalatórios; as infecções das vias respiratórias; as mudanças climáticas; a exposição a fumaça de tabaco e a outros irritantes; o exercício e também fatores emocionais (4).

A asma pode ser classificada em intermitente ou persistente, e esta última em leve, moderada ou grave. Entretanto, atualmente preconiza-se sua classificação segundo os níveis de controle da doença, objetivo do manejo da asma. Seus critérios estão descritos no **QUADRO 1** abaixo, devendo ser preferencialmente avaliado em relação às últimas quatro semanas e inclui sintomas, necessidade de medicação de alívio, limitação de atividades físicas e intensidade da limitação ao fluxo aéreo. Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada (5).

QUADRO 1. Níveis de controle da asma

Classificação	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
Parâmetros	Todos abaixo	Um ou dois abaixo	Três ou mais dos da asma parcialmente controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou ≤ 2 por semana	≥ 3 por semana	
Limitações de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintoma/despertares noturnos	Nenhuma	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhum ou ≤ 2 por semana	≥ 3 por semana	
Função pulmonar (PFE ou VEF ₁)	Normal	$< 80\%$ do predito ou melhor prévio	

* Adaptado de *Global Initiative for Asthma* (2)

III.3. Diagnóstico

Embora o diagnóstico clínico da asma em sua forma clássica de apresentação não seja difícil, a confirmação deve ser feita através de métodos objetivos, pois os sinais e sintomas da asma não são exclusivos dessa condição, haja visto o diagnóstico diferencial com cardiopatas e outras doenças pulmonares. Os testes diagnósticos disponíveis na prática clínica incluem espirometria, testes de broncoprovocação e medidas seriadas de pico de fluxo expiratório (PFE), embora como já foi descrito, a adequada história clínica e anamnese tem extrema importância neste contexto (6).

A espirometria é um dos métodos de escolha na determinação da limitação do fluxo de ar e diagnóstico de asma e os principais parâmetros que sugerem o diagnóstico de asma são: uma redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1) para abaixo de 80% do previsto e da sua relação com a capacidade vital forçada para abaixo de 75% em adultos e de 86% em crianças; obstrução ao fluxo aéreo, que desaparece ou melhora significativamente após o uso de broncodilatador (aumento do FEV_1 de 7% em relação ao valor previsto e de 200 mL em valor absoluto, após inalação de beta-2 agonista de curta duração), ressaltando-se que limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao broncodilatador em teste isolado não deve ser interpretada como obstrução irreversível das vias aéreas. Além disso, o aumento no FEV_1 superior a 20% e excedendo a 250 mL de modo espontâneo no decorrer do tempo ou após intervenção com medicações, como a prednisona 30 a 40 mg/dia, via oral por duas semanas.(5)

O PFE é um outro método, que pode ser utilizado no diagnóstico, monitoração e controle da asma, sendo indicativos de asma: aumento de pelo menos 15% no PFE após inalação de um broncodilatador ou um curso oral de corticosteróide; variação diurna no PFE maior que 20% (diferença entre a maior e a menor medida do período) considerando medidas feitas pela manhã e à tarde, ao longo de um período de duas a três semanas (5).

Em indivíduos sintomáticos, com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de broncodilatador, o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de hiperresponsividade das vias aéreas, que refletem a sensibilidade ou facilidade com que as vias aéreas reagem aos estímulos externos que podem causar sintomas de asma e os resultados do teste são usualmente expressos em termos de concentração da substância provocadora de uma queda significativa no FEV_1 (por convenção \geq a 20%). Este teste é usualmente referido sob a sigla $PC_{20}FEV_1$, ou ainda teste de broncoprovocação à metacolina, quando a mesma é a substância utilizada, podendo ainda serem utilizadas alternativamente histamina e carbacol.(5)

III.4. Tratamento

O controle ambiental é uma das principais medidas no tratamento da asma, pois a menor exposição aos alérgenos ambientais contribui para reduzir os fenômenos inflamatórios na maioria dos casos. Assim sendo, torna-se importante o histórico de alergias, geralmente obtido através da anamnese, teste cutâneo de alergia e dosagem sérica de IgE específica (5).

O tratamento farmacológico pode ser compreendido como de manutenção, que visa controlar sintomas e prevenir exacerbações, ou de resgate de sintomas agudos durante crises. O principal medicamento utilizado no tratamento de manutenção é o corticosteroide inalatório (CI) que possui ação anti-inflamatória e, conseqüentemente, na redução da hiperresponsividade, droga esta capaz de reduzir a frequência e intensidade das exacerbações. Quanto aos beta-agonistas de ação prolongada (LABA) são drogas que possuem ação broncodilatadora e são utilizados em associação aos CIs, quando estes forem insuficientes para promover e manter o controle da asma, podendo os dois serem usados na terapia inicial da asma moderada ou grave. Os anti-leucotrienos podem ser úteis ainda como medicação substitutiva aos LABA ou adicional à associação entre LABA e CI para os pacientes com asma persistente, principalmente em sibilância recorrente de lactentes. Outras medicações de manutenção incluem: beta-agonista de ação prolongada por via oral, cromonas, anticorpo monoclonal de ligação a IgE e imunoterapia específica com alérgenos. Já os recursos terapêuticos utilizados no resgate de sintomas agudos são principalmente beta-2 agonistas inalatórios de curta duração, sendo que o aumento de sua necessidade de uso diário, pode indicar um inadequado controle da asma, momento em que pode ser necessário a associação com glicocorticoides orais por período determinado (2).

É interessante ainda atentar-se ao fato de que, alguns estudos descrevem a história natural da doença com a possibilidade de apresentar diferentes evoluções clínicas, inclusive remissão espontânea da asma no período da puberdade (7).

III.5. O papel da vitamina D

Adicionalmente aos fatores desencadeantes previamente estabelecidos para a asma, alguns estudos tem tentado correlacionar esta doença com a deficiência de vitamina D (8), seguindo a mesma lógica científica de estudos iniciais que evidenciam associação de menor nível sérico desta vitamina com algumas doenças cuja fisiopatologia mostra-se intimamente relacionada ao sistema imunológico, tais como diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide (9).

Segundo Guyton (10), a vitamina D é um composto derivado de esteroide que apresenta fundamental ação endócrina no metabolismo do cálcio, estimulando a absorção intestinal deste íon e facilitando mineralização óssea. A vitamina D3 (colecalfiferol) é formada na pele a partir da conversão de precursor natural 7-desidrocolesterol pela ação dos raios solares ultravioleta (cerca de 80%), bem como ingerida na dieta (presente por exemplo em óleo de peixe e gema de ovo). O colecalfiferol é então convertido em 25-hidroxicolecalciferol no fígado, apresentando efeito inibitório por feedback negativo sobre suas reações de conversão. Nos túbulos proximais do rim, há posterior conversão em 1,25-dihidroxicolecalciferol, sob influência de retroalimentação positiva pelo cálcio ou fósforo sérico e paratormônio (PTH), sendo esta última a forma mais ativa da vitamina.

Vários fatores de risco para hipovitaminose D foram descritos, como por exemplo, pouca exposição a luz UVB, diminuição da capacidade de sintetizar Vitamina D pela pele e doenças que alteram seu metabolismo.

A 25-hidroxicolecalciferol tem meia-vida sérica de três semanas e sua mensuração no soro é considerada, até o momento, o melhor marcador dos estoques de vitamina D no organismo. Todavia, não existe um consenso sobre qual nível sérico define hipovitaminose D com relevância clínica; no entanto o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário tem sido considerado o melhor marcador de insuficiência de vitamina D (11). Assim sendo, os critérios diagnósticos mais recentes e utilizados para hipovitaminose D consideram como insuficientes valores séricos abaixo de 30 ng/ml, nos quais estudos identificaram aumento nos níveis de PTH. Entretanto, sabe-se que níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol considerados como normais, nem sempre refletem concentrações suficientes para manutenção da saúde óssea e muscular, podendo inclusive inclusive estar associado ao maior risco de doenças não osteomusculares, como neoplasias ou doenças inflamatórias e cardiovasculares (12).

Recentemente têm sido caracterizadas ações da vitamina D no sistema imunológico através de uma ação moduladora, pela evidência de quantidades significativas de receptores de Vitamina D em linfócitos T (13), com possíveis mecanismos de supressão de desordens auto-imunes pela redução na capacidade das células T de produzirem interleucina 2 e aumento no percentual de células capazes de produzirem interleucina 13 ou interleucina 6 (11).

Embora a principal fonte de vitamina D seja a exposição à luz solar, a maioria dos consensos propõe suplementação oral de vitamina D em situação de hipovitaminose, por não considerarem a exposição solar como um método acessível para determinados pacientes. A dose mais recomendada é 200 UI (5 µg) ao dia, entretanto os trabalhos atuais sugerem que uma dose maior, 400 UI (10 µg), 600 UI (15 µg) ou até 1000UI por dia seja necessária, principalmente em populações com fatores de risco importantes de hipovitaminose D. Estudos ainda preconizam que a reposição de vitamina D não

seja feita através de doses diárias, mas sim mensais, trimestrais, semestrais ou até anuais, em doses maiores, mas também por via oral. Estas doses, segundo alguns trabalhos, poderiam ser 50.000 UI (1250 µg), duas vezes por semana, por cinco semanas (mantendo estáveis níveis séricos em indivíduos acompanhados por 10 meses), ou ainda, 100.000 UI (1250 µg), a cada 4 meses; mas outros estudos orientam doses diferentes (11). Deste modo, verifica-se que não há consenso sobre como realizar a suplementação.

Dentro deste contexto e considerando recentes estudos nos quais se avalia resposta à suplementação de Vitamina D nos pacientes com asma, realizou-se a presente revisão sistemática para tentar averiguar a possibilidade de sua introdução objetivando o melhor controle da doença e necessidade de menores doses das medicações já preconizadas para o tratamento da asma.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Desenho de Estudo

Revisão sistemática de literatura fundamentada parcialmente nas recomendações do PRISMA statement.

IV.2. Estratégia de busca

Artigos publicados nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, LILACS, SCIELO e COCHRANE/BIREME utilizando as palavras-chave: asthma, therapy, treatment, vitamin D, cholecalciferol, e suas respectivas traduções em combinação com operadores booleanos através da equação:

```
("asthma"[Title/Abstract]) AND ("vitamin d"[Title/Abstract]) OR
"cholecalciferol"[Title/Abstract]) AND (("therapy"[Title/Abstract]) OR
"treatment"[Title/Abstract]).
```

IV.3. Critérios de Inclusão

- Artigos originais;
- Artigos em português, inglês e espanhol.

IV.4. Critérios de Exclusão

- Revisões de literatura, metanálise, relatos de caso e editoriais.
- Resultados duplicados;
- Estudos em animais;
- Publicações que não abordem tema de interesse da busca.

IV. 5. Seleção dos Estudos

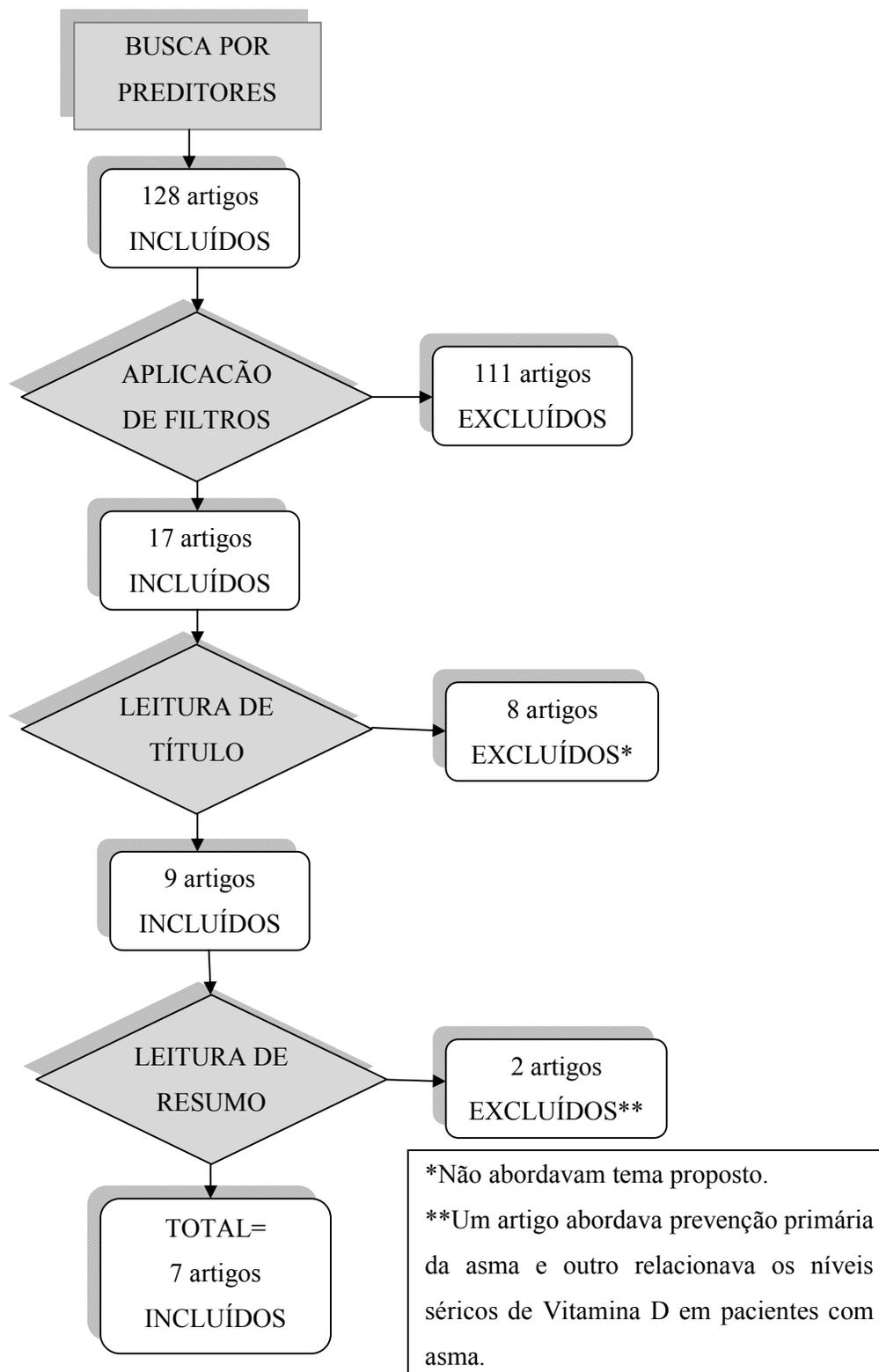
Foi realizada busca dos artigos nas bases de dados, considerando-se a estratégia previamente definida, e através do uso de filtros com a finalidade de se atender aos critérios estabelecidos, tais como: idiomas inglês e português, estudos em humanos e artigo original de ensaio clínico ou de estudos comparativos). Foi iniciada a seleção dos estudos por meio de três triagens: triagem por títulos, por resumos e pela leitura completa do artigo. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão após as três triagens foram inseridos nesta revisão sistemática.

Assim, após busca pelas palavras-chave no banco de dados PUBMED (realizada em 09/05/2016), foram encontrados 128 artigos e após a inserção de filtros, atendendo critérios de

inclusão e exclusão, foram identificados 17 artigos. Dentre os mesmos, após leitura do título e/ou resumo, excluíram-se 10 estudos, restando ao final 7 artigos, os quais foram incluídos na revisão após leitura completa, conforme **FLUXOGRAMA 1**.

A busca nos outros bancos de dados não trouxeram quaisquer resultados.

FLUXOGRAMA 1. Seleção dos artigos



V. RESULTADOS

Os 7 artigos selecionados estão listados abaixo no **QUADRO 2**.

QUADRO 2. Artigos selecionados

Chambers et al., 2015 ⁽¹⁴⁾
De Groot et al., 2015 ⁽¹⁵⁾
Bar Yoseph et al., 2015 ⁽¹⁶⁾
Castro et al., 2014 ⁽¹⁷⁾
Yadav & Mittal , 2014 ⁽¹⁸⁾
Wu et al., 2012 ⁽¹⁹⁾
Sutherland et al., 2010 ⁽²⁰⁾

Foram avaliados alguns dados a cerca da qualidade e do peso de cada publicação na literatura (**QUADRO 3**)

QUADRO 3. Comparação entre a qualidade dos estudos

Estudo	Autores	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Fator de impacto	Número de citações
1	Chambers et al., 2015	Duplo-cego randomizado	23	12.485	8
2	De Groot et al., 2015	Duplo-cego randomizado	44	12.485	13
3	Bar Yoseph et al., 2015	Duplo-cego randomizado	38	2.850	5
4	Castro et al., 2014	Duplo-cego randomizado	408	35.289	59
5	Yadav & Mittal , 2014	Duplo-cego randomizado	82	0.867	20
6	Wu et al., 2012	Duplo-cego randomizado	1024	11.041	65
7	Sutherland et al., 2010	Corte transversal	54	10.191	211

O **QUADRO 4** complementa informações a cerca da metodologia utilizada a partir de análise dos artigos selecionados.

QUADRO 4. Comparação entre os metodologias dos estudos

Estudo	Gravidade da asma	Faixa etária	Suplementação de Vitamina D	Tratamento com corticosteroide
1	Asma grave	>18 anos	0,25 µg, via oral, 2 vezes por dia, durante 4 semanas	Medicamentos anteriores suspensos 4 semanas antes do estudo e realização de 02 ciclos de Predinisona 40mg, cada um por 2 semanas.
2	Asma	>18 anos	400.000 UI, via oral, em dose única	Tratamento habitual individual, com CI, porém não especificado
3	Asma leve	6 a 8 anos	14.000UI, via oral, 1 vez por semana, por 6 semanas	Não realizavam
4	Asma	>18 anos	100 000 UI, via oral, uma vez, seguida de 4000 UI/dia durante 28 semanas	Ciclesonida inalado (320 ug / dia) nas primeiras 12 semanas, reduzida para 160 ug/dia durante 8 semanas e a 80 ug/dia durante 8 semanas.
5	Asma moderada a grave	3 a 14 anos	60.000UI, via oral, uma vez por mês, por 6 meses	Tratamento habitual individual, não especificado
6	Asma	5 a 12 anos	Não houve suplementação	Budesonide, dose não descrita, por 12 meses
7	Asma	>18 anos	Não houve suplementação	Tratamento habitual individual, com CI, porém não especificado

Em 2010, Sutherland et al (20), utilizando-se de informações oriundas de dois ensaios clínicos vigentes, publicaram corte transversal com 54 participantes com diagnóstico de asma definidos por critérios internacionalmente aceitos, a fim de se determinar o efeito dos níveis séricos de Vitamina D na hiperresponsividade das vias aéreas e na resposta ao uso de glicocorticóides. Estes foram divididos entre os que usaram CI (24 participantes) e o grupo dos que não faziam uso. O resultados encontrados mostraram que os valores de $PC_{20}FEV1$ foram menores para indivíduos com níveis séricos de vitamina D < 30ng/ml ($1,03 \pm 0,2$; $p=0,01$), se comparado aos indivíduos com níveis de vitamina D >30 ($1,92 \pm 0,2$; $p=0,01$); houve um acréscimo na FEV1 para cada µg/ml de Vitamina D entre os participantes, porém quando estratificado para no grupo de não tratados com CI observou-se um acréscimo de $34,6 \pm 11,3$ ml ($p=0,05$), enquanto que no grupo dos tratados com CI, não houve

alteração estatisticamente significativa; não houve associação dos níveis de vitamina D séricos com a expressão de IL-10 à cultura de células mononucleares sanguíneas com dexametasona para ambos os grupos.

Wu et al.(19), em 2012, publicaram um artigo utilizando dados oriundos de um estudo multicêntrico com 1041 indivíduos na faixa etária pediátrica, com asma moderada. Tiveram por objetivo, semelhantemente ao estudo descrito anteriormente, avaliar os níveis séricos de vitamina D com a resposta ao uso de CI, incluindo também neste caso a resposta ao uso de nedocromil. Valores séricos de vitamina D estavam disponíveis para 1024 dos participantes, os quais foram divididos nos grupos que haviam recebido placebo (n=412), nedocromil (n=307) e CI (n=305). Os resultados encontrados mostraram que, dentre os indivíduos tratados com CI, avaliação por método de regressão linear dos valores de FEV1 pré-broncodilatador do início do estudo multicêntrico e 12 meses depois, houve melhor mudança significativa de FEV1 para os pacientes com níveis séricos suficientes (>30ng/ml) e insuficientes (20-30ng/ml) de Vitamina D em relação àqueles deficientes (<20ng/ml). O mesmo padrão foi observado para o grupo placebo, entretanto em menor escala. Ainda considerando o grupo em uso de CI, os valores de FEV1 após o uso de broncodilatador em relação aos valores pré-broncodilatador mostraram aumento de 5,2% nos indivíduos suficientes, aumento de 6,1% para os insuficientes e diminuição de 1,5% naqueles deficientes em Vitamina D.

Castro et al (17), em 2014, publicaram em JAMA, revista de muito grande impacto, um estudo de ensaio clínico duplo-cego, avaliando em 408 pacientes portadores de asma e com níveis séricos de Vitamina D insuficientes (<30ng/ml), o efeito da suplementação deste hormônio na resposta aos CI, em termos da ocorrência de falhas e exacerbações. Todos os participantes fizeram uso de CI, conforme pode ser observado no **QUADRO 4**, havendo divisão dos mesmos em um grupo no qual houve suplementação de Vitamina D e outro grupo que fez uso de placebo. Ao final de 28 semanas de uso de CI e colecalciferol ou placebo, os resultados encontrados mostram que não houve alteração estatisticamente significativa nas taxas de falha ou exacerbações no grupo de tratamento com vitamina D3 em relação ao grupo placebo.

Yadav & Mittal (18) publicaram no mesmo ano estudo duplo-cego randomizado em 100 indivíduos na faixa etária pediátrica com diagnóstico de asma, com o objetivo de avaliar efeito do uso de Vitamina D no tratamento da asma, através de randomização em grupo placebo e grupo em uso de Vitamina D, a partir da análise das informações dos 86 indivíduos que prosseguiram no estudo ao longo dos 06 meses de seguimento, dos quais parte fazia uso de algum tratamento contra asma, porém não houve descrição e estratificação neste sentido. Também não houve mensuração de níveis séricos do hormônio nos participantes do estudo. Observou-se assim que houve mudança de classificação de gravidade da doença de acordo com os critérios da diretriz GINA, ocorrendo menos

episódios de exacerbações agudas e melhoria nos níveis de pico expiratório forçado no grupo tratado com suplementação de vitamina D em relação ao grupo placebo, todos de modo estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

Em 2015, Chambers et al.(14) publicaram estudo em que avaliaram a resposta imunológica de um grupo de 12 pacientes com asma que apresentavam resposta clínica favorável ao uso de corticosteróide com um grupo de 23 pacientes considerados não responsivos ao mesmo tratamento (menos de 10% de melhora em FEV1 após uso de broncodilador, após 14 dias de uso de prednisona). Dentro deste segundo grupo, considerado pelo autor como esteroide resistente, buscou-se avaliar a ocorrência de efeitos moduladores do tratamento com colecalciferol sob a resposta clínica ao uso de corticosteróide, através da randomização em grupo placebo e grupo em uso de Vitamina D e ao final de 4 semanas de uso de colecalciferol, paralelamente a um segundo ciclo de prednisona, foram realizadas culturas de células sanguíneas mononucleares dos pacientes. Não houve mensuração dos níveis séricos de Vitamina D. Os resultados obtidos das culturas com introdução de dexametasona em comparação as culturas sem dexametasona mostraram que houve indução significativa de produção de IL17-A no grupo placebo, não ocorrendo o mesmo para o grupo que fez uso de Vitamina D; houve aumento significativo da produção de IL-10 no grupo que fez uso de Vitamina D, principalmente na presença de IL-4, não ocorrendo o mesmo para o grupo placebo; houve redução significativa, embora modesta, de IFN-g de modo equivalente nos 2 grupos; não houve alteração significativa de produção de IL-13 para quaisquer dos dois grupos.

Ainda em 2015, De Groot et al.(15) publicaram estudo duplo-cego visando avaliar possível o efeito benéfico do uso de Vitamina D na inflamação de vias aéreas através de achados de neutrofilia e eosinofilia no escarro de 44 pacientes com asma não atópica, divididos em um grupo que fez uso de vitamina D e um outro sem sua suplementação. Foram realizadas avaliação do escarro no início do estudo com o escarro induzido após 9 semanas da suplementação de colecalciferol. A dosagem de níveis séricos pós-suplementação não permitiram avaliação quanto ao nível de suficiência dos participantes, sendo descritos apenas em termos de mediana (aumento de 60 para 91 nmol/L, $p < 0,01$). Os resultados mostraram que não houve alterações significativas no grupo de Vitamina D em relação ao grupo placebo quanto as medidas de FEV1, dos valores das medianas da neutrofilia no escarro induzido entre os 2 grupos, bem como nos escores de instrumentos como o Asthma Control Questionnaire e Asthma related Quality of Life Questionnaire; entretanto houve redução significativa de eosinofilia para os pacientes com eosinofilia maior que mediana, no grupo de pacientes tratados com Vitamina D (41.1% para 11.8%, $p = 0,034$) comparado com o grupo placebo, no qual não houve alteração significativa.

Bar Yoseph et al.(16), também em 2015, realizaram ensaio clínico duplo-cego com 38 pacientes também da faixa etária pediátrica a exemplo de Wu et al.⁽¹⁷⁾, mas aqui foram avaliados pacientes com asma leve, todos classificados com níveis insuficientes de Vitamina D (<30ng/ml) e sem necessidade de tratamento com corticosteróide, no qual se buscou avaliar o efeito do uso de vitamina D na hiper-reatividade das vias aéreas. Também neste caso, a dosagem de níveis séricos pós suplementação não permitiram avaliar quanto ao nível de suficiência atingido pelos participantes, sendo descritos apenas como mediana (aumento de 21,4 para 33,1 \pm 2,1 ng/ml, $p < 0,01$). Após 6 semanas de uso oral de Vitamina D, os resultados entre os grupos placebo e o do colecalciferol não evidenciaram alterações na quantidade de eosinófilos, nos níveis de IgE séricos, na fração exalada de óxido nítrico, na concentração de citocinas exaladas, bem como nos valores de PC₂₀FEV1 no teste de broncoprovocação com metacolina.

VI. DISCUSSÃO

As condutas médicas adotadas nas diversas doenças, geralmente são baseadas em protocolos estabelecidos e validados pela comunidade científica, publicadas pelas sociedades de especialidades como “consensos”, para que, por meio de classificações e recomendações de tratamentos, se alcance maior beneficência e menor maleficência no cuidado à saúde dos indivíduos. O protocolo mais utilizado no mundo para o manejo terapêutico da asma atualmente é a GINA, que até o momento não recomenda o uso de Vitamina D.

Entretanto, em referência a estudos que mostram que baixos níveis séricos de vitamina D podem estar associados a uma menor função pulmonar (2) e considerando que o conhecimento científico, principalmente em medicina, se solidifica por processos sistemáticos no qual a pesquisa assume papel fundamental, analisaremos os estudos surgidos recentemente sobre o tema e selecionados nesta revisão.

De uma maneira geral, a maioria dos estudos, representando cinco deles, utilizou metodologia na qual se subdividiu os participantes randomicamente, em um grupo placebo e outro grupo no qual houve suplementação de Vitamina D. Entretanto, a dose e a forma com a qual foi realizada a suplementação divergiram bastante entre os estudos, não havendo até o momento, dosagem sérica do nível de vitamina D após o período de suplementação ou sua classificação em termos de suficiência, insuficiência e deficiência.

Dois desses estudos mostraram haver melhoria na função imunológica com a suplementação da vitamina, um deles, de Chambers, através da avaliação da produção de citocinas *in vitro* e outro, de De Groot, através da avaliação da eosinofilia no escarro dos pacientes, contrariando estudo de Bar Yoseph, que demonstrou não haver alteração na função imunológica, este através de dosagens de óxido nítrico exalado e valores séricos de IgE e eosinófilos. Quanto à avaliação da função pulmonar, dois estudos mostraram não haver mudança para aqueles que fizeram uso de colecalciferol, uma vez que Bar Yoseph demonstrou que não houve melhora na hiperreatividade pulmonar a metacolina e Castro conclui não haver mudança nas taxas de falhas e exacerbações ao tratamento, enquanto que Yadav & Mittal trazem como resultados a ocorrência de menores exacerbações agudas e melhoria no PEF. Entretanto, faz-se importante sinalizar que houve menor rigor metodológico quanto à padronização de tratamento corticosteroide em dois desses estudos, De Groot e Yadav & Mittal, e que o artigo de Castro apresenta peso bastante superior se comparado aos demais em virtude do tamanho amostral muito maior e do grande fator de impacto da publicação.

Quando se analisam os dois estudos com semelhante metodologia, na qual há dosagem e classificação dos níveis séricos de Vitamina D dos participantes, sem, entretanto, haver

suplementação do hormônio, em que se distinguem os grupos placebo e em uso de corticosteróide inalatório (CI), se observa que há melhora da função pulmonar e da hiperresponsividade das vias aéreas (FEV1 e PC₂₀FEV) com o aumento dos níveis séricos de Vitamina D. Contudo, tais estudos divergem quanto à associação entre a melhora observada e o uso de CI, pois enquanto Wu demonstra que melhora ocorre quando se faz uso de CI, Sutherland mostra que o mesmo ocorre apenas no grupo placebo. Entretanto, observa-se que o estudo Sutherland não especifica em sua metodologia a maneira com a qual é realizado o tratamento com CI em termos de medicação e posologia e, ademais, o artigo Wu foi publicado utilizando-se um espaço amostral muito maior, além de ser realizado na faixa etária pediátrica, o que poderia significar resposta diferente entre a população pediátrica e de adultos, ou mesmo apontar para ocorrência de falha metodológica. Quando se analisa exclusivamente, as três publicações cujos participantes são da faixa etária pediátrica, observa-se que os resultados entre eles também são divergentes, quanto a melhora da função pulmonar, sendo que em um dos dois estudos que evidenciaram melhor função pulmonar quando se suplementa vitamina D, os participantes não fizeram uso de corticóides, uma vez que têm classificação da doença enquanto asma leve.

A duas publicações em que os indivíduos participantes são classificados exclusivamente enquanto portadores de asma moderada ou grave são concordantes quanto ao efeito benéfico do uso de vitamina D, entretanto avaliaram desfechos diferentes. Um estudo observou a resposta imunológica in vitro em uso de corticóide pelos participantes; enquanto o outro avaliou a função pulmonar através do PEF e melhor controle da doença devido a ocorrência de menos exacerbações agudas, sem entretanto estratificar para uso de corticosteróide, dificultando assim maiores análises.

VII. CONCLUSÃO

Não se pode concluir, a partir da análise dos estudos, que haja melhora no controle da asma brônquica, quanto a função pulmonar e na resposta imunológica dos pacientes com asma quando se realiza a suplementação oral com colecalciferol, associada ou não ao tratamento com corticosteróide, embora escassos, mas relevantes estudos tenham demonstrado melhora na função pulmonar e menor hiperreatividade das vias aéreas com o aumento dos níveis séricos de Vitamina D nos indivíduos portadores de asma.

Faz-se necessário a realização de mais estudos para que se possa melhor elucidar a influência da utilização da Vitamina D, bem como definir a padronização quanto a sua suplementação, e quanto ao tratamento com corticosteróide, além da avaliação dos níveis séricos do hormônio atingidos após suplementação.

VIII. SUMMARY

USE OF VITAMIN D IN THE TREATMENT OF ASTHMA: SYSTEMATIC REVIEW

Background: Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways with airflow obstruction due to bronchospasm and edema. Pharmacological treatment mainly consists of the use of inhaled corticosteroids and bronchodilators. Some recent studies suggest a possible association between asthma and vitamin D deficiency. **Objective:** To evaluate possible benefits of vitamin D supplementation as adjunctive treatment for asthma. **Methodology:** Systematic review of the literature available in PUBMED / MEDLINE, LILACS, SCIELO and COCHRANE / BIREME databases. **Results:** 7 articles were included. In 5 of these, there was vitamin D supplementation, varying in corticosteroid use. A single study demonstrated better control of disease and lung function with vitamin D supplementation versus 2 studies that did not show any differences; 2 of these studies demonstrated some immunological benefit against one study that demonstrated that there was no such difference. However, 2 studies did not do cholecalciferol supplementation and, based on the evaluation of serum levels, concluded that there is an improvement in pulmonary function to higher serum levels of vitamin D, while one of the studies has shown that there is still no benefit to the immune function. **Discussion:** The studies are divergent regarding the evaluated outcomes and results found. In addition, there is a lack of standardization for vitamin D supplementation and corticosteroid treatment. **Conclusion:** It can not be concluded that there is an improvement in the control of bronchial asthma, pulmonary function and the immune response of patients when supplementing with vitamin D, with or without corticosteroid, although scarce but relevant studies have shown improvement in pulmonary function and lower airway hyperreactivity with increased serum vitamin D levels in asthma patients.

Keywords: 1. Asthma. 2. Vitamin D. 3. Supplementation

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nascimento HF, Franco R, Santos AC, Cruz AA, Barreto ML. Custo da asma grave para a sociedade, para as famílias e impacto de um programa de controle em Salvador-Bahia. *Revista Bahia Análise e Dados*. 2006; 16(2):333-43.
2. Global Initiative for Asthma – GINA .Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016.
3. Todo-Bom A, Pinto AM. Fisiopatologia da asma grave. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2006; 29(3):113-116.
4. Nunes ICC, Solé D, Naspitz CK. Fatores de risco e evolução clínica da asma em crianças. *Jornal de Pediatria*. 1997; 73(3): 151-160.
5. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006, v.32, Suplemento 7 .
6. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumatologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2012, v.38, Suplemento 1, S1-S46.
7. Kamoi TO; Rosario Filho, Nelson Augusto; Farias L. Historia natural da asma em crianças: ha remissao na adolescencia? *Revista do Centro de Estudos Professor Pedro de Alcantara-Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo*. 1998; 20(4): 310-5.
8. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2007; 120(5):1031-1035.
9. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010; 50(1):67-80.
10. Guyton & Hall. Livro: Tratado de Fisiologia Médica 11ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2006, 983-985.
11. Premaor M, Furlanetto T. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2006; 50(1):25-37.

12. Silva B, Camargos B, Fujii, Dias E, Soares M. Prevalência de Deficiência e Insuficiência de Vitamina D e sua Correlação com PTH, Marcadores de Remodelação Óssea e Densidade Mineral Óssea, em Pacientes Ambulatoriais. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2008;52(3):482-488.
13. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D – its role and uses in immunology. *Journal of Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001; 15:2579-85.
14. Chambers ES, Nanzer AM, Pfeiffer PE, Richards DF, Timms PM, Martineau AR, Griffiths CJ, Corrigan CJ, Hawrylowicz CM. Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A(high) and IFN- γ (high) immunophenotypes: Potential benefits of calcitriol. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(3):628-637
15. de Groot JC, van Roon EN, Storm H, Veeger NJ, Zwinderman AH, Hiemstra PS, Bel EH, ten Brinke A. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135(3):670-5.
16. Bar Yoseph , Livnat , Schnapp , Hakim , Dabbah , Goldbart , Bentur . The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: A double-blind placebo-controlled trial. *Pediatric Pulmonology*. 2015;50(8):747-53.
17. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, Kazani SD, Moore WC, Moy J, Sorkness CA, Avila P, Bacharier LB, Bleecker E, Boushey HA, Chmiel J, Fitzpatrick AM, Gentile D, Hundal M, Israel E, Kraft M, Krishnan JA, LaForce C, Lazarus SC, Lemanske R, Lugogo N, Martin RJ, Mauger DT, Naureckas E, Peters SP, Phipatanakul W, Que LG, Sheshadri A, Smith L, Solway J, Sullivan-Vedder L, Sumino K, Wechsler ME, Wenzel S, White SR, Sutherland ER. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2014;311(20):2083-91.
18. Yadav M, Mittal K. Indian Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Jornal of Pediatrics*. 2014;81(7):650-4.
19. Wu AC, Tantisira K, Li L, Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Litonjua A; Childhood Asthma Management Program Research Group. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(6):508-13.

20. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(7):699-704.