

O Papel da Vitamina D na Dermatite Atópica

The Role of Vitamin D in Atopic Dermatitis

Andréia Carnib Bemvindo Lima^a; Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes^{b*}

^aUniversidade Federal do Piauí, Curso de Nutrição, PI, Brasil

^bUniversidade Federal do Piauí. Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, PI, Brasil

*E-mail: ivonefreirescosta@yahoo.com.br

Recebido: 30 de abril de 2015; Aceito: 28 de setembro de 2015

Resumo

A dermatite atópica é uma doença crônica e não contagiosa caracterizada por coceira intensa, ressecamento da pele e inflamação cutânea. O grupo populacional mais acometido é de crianças nos primeiros anos de vida, em especial aquelas com histórico familiar e que possuem contato com fatores desencadeantes como, por exemplo, alérgenos alimentares e aeroalérgenos. Nesse sentido, a vitamina D parece ter papel importante na remissão da doença, pois estudos apontam uma relação inversa entre os níveis do micronutriente e exacerbação dos sintomas. Pesquisas revelam ainda, a importância da ingestão de suplementos, com consequente benefício ao sistema imunológico. Portanto, o objetivo deste trabalho é descrever os principais aspectos sobre dermatite atópica e vitamina D, nos quesitos metabólicos, alimentares e imunes.

Palavras-chave: Dermatite Atópica. Vitamina D. Sistema Imunológico. Suplementação Alimentar.

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic, non-contagious disease characterized by intense itching, dry skin and skin inflammation. Children in early life are the most affected population, especially those with a family history and with contact with triggers such as food and airborne allergens. In this sense, vitamin D appears to play a role in disease remission, because studies show an inverse relationship between micronutrient levels and exacerbation of symptoms. Research also indicates the importance of supplements intake, with a consequent benefit to the immune system. Therefore, the objective of this study is to describe the main aspects of atopic dermatitis and vitamin D, with respect to metabolic, nutritional and immune questions.

Keywords: Dermatitis, Atopic. Vitamin D. Immune System. Supplementation Feeding.

1 Introdução

As dermatites integram um grupo de dermatoses inflamatórias cujo processo básico é um fenômeno sero-exsudativo que acomete epiderme e derme papilar. Em geral cursam com eritema, edema, vesículas, crostas e descamação, caracterizando dessa forma, o eczema. Reitera-se que o sintoma principal é o prurido e a evidenciação das linhas da pele ou liquenificação¹.

Nesse sentido, Rancé² destaca que um dos tipos de dermatite é a atópica. Esta enfermidade faz parte da tríade de doenças alérgicas, conjuntamente com asma e rinite alérgica. O termo atopia está relacionado a manifestações clínicas da hipersensibilidade humana e remete ao grego “atopos”, que significa “fora do lugar”, utilizado pela primeira vez em 1923 por Coca e Cooke³, contudo apenas em 1980 foram criados critérios diagnósticos de aceitação universal sobre a doença⁴.

A dermatite atópica - DA é crônica, não contagiosa tem etiologia multifatorial e se caracteriza pela coceira intensa e ressecamento da pele. O grupo infantil nos primeiros anos de vida é o mais acometido, em especial nas crianças com antecedentes familiares e fatores desencadeantes (alérgenos alimentares e aeroalérgenos). Ressalta-se que o diagnóstico se

dá pelas manifestações clínicas da doença⁵⁻⁷.

De acordo com o Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância - ISAAC realizado no Brasil em 2005, regiões Norte e Nordeste apresentam maior frequência de crianças portadoras da doença supracitada. Em paralelo, a frequência de DA tem aumentado de modo significativo em comunidades urbanas, atingindo uma incidência estimada de 12%⁸.

Nesse sentido, uma série de abordagens terapêuticas têm sido apontadas, objetivando-se controlar a inflamação e restaurar a barreira cutânea, visando também a manutenção da hidratação adequada e redução do prurido. Dentre os tratamentos, há o uso de medicamentos específicos como os corticosteróides⁹. Em paralelo, como nova estratégia terapêutica, tem-se sugerido a suplementação de vitamina D - VD, pois esta parece apresentar efeitos imunomoduladores¹⁰.

Além disso, concentrações séricas reduzidas de VD foram encontradas em indivíduos com DA e os dados foram mais preocupantes em pacientes com valores mais elevados do SCORAD, Score em DA, que avalia extensão, gravidade da doença e sintomas subjetivos¹¹.

Um dos mecanismos de ação da VD na DA está relacionado com a produção e funcionamento de catelicidina, substância

que pertence à família de peptídeos antimicrobianos, envolvidas na resposta imunológica aos antígenos, como vírus, bactérias e fungos. Ela age sinergicamente com mediadores inflamatórios endógenos, aumentando a indução de efetores inflamatórios específicos de várias outras vias. Assim, são fundamentais para a defesa do hospedeiro contra infecções cutâneas e também aumentam a secreção de moléculas sinalizadoras de células imunológicas ativadas^{12,13}.

Portanto, a VD parece suprimir a resposta inflamatória e aumentar a atividade dos peptídeos antimicrobianos e em consequência a suplementação pode ser uma intervenção útil no controle da DA¹⁴.

Destarte, pelos potenciais benefícios da vitamina D à população com DA, esta pesquisa objetiva descrever aspectos relacionados aos efeitos metabólicos, imunológicos e da suplementação, atendendo-se, sobretudo o anseio da literatura vigente, tendo em vista a escassez de estudos acerca desta temática.

2 Desenvolvimento

Realizou-se consulta em base de dados do Medline - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* - PubMed Central, SciELO - Scientific Electronic Library Online e Lilacs - Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe, utilizando-se as seguintes palavras-chave, dermatite atópica; vitamina D; e suplementação, nos idiomas português e inglês. Foram selecionados artigos publicados no período de 2000 a 2014.

2.1 Dermatite atópica e imunologia

A dermatite atópica - DA ou eczema é uma doença do sistema imunológico recidivante, de curso imprevisível que, especialmente no primeiro ano de vida da criança, tem uma evolução crônica e cerca de 60% dos indivíduos apresentam redução ou desaparecimento das lesões antes da adolescência. Destaca-se que as lesões predominam na face e nas superfícies externas dos braços e pernas, já nas crianças maiores e nos adultos, as lesões acometem principalmente as dobras do corpo, como as dos joelhos, cotovelos e pescoço. Contudo, nos casos mais graves, pode acometer ainda grande parte da superfície corporal^{8,15-17}.

Para Leung e Soter¹⁸ diversos outros fatores também estão associados, dentre os quais a colonização cutânea pela bactéria *Staphylococcus aureus*, alterações da barreira da epiderme e da fosfodiesterase, desbalanço do sistema imunológico, características psicológicas e ambientais.

Nesse contexto, a atopia está ligada a reações de hipersensibilidade mediada por Imunoglobulina E (IgE), em resposta a antígenos comuns na alimentação. Além disso, a DA tem uma fisiopatologia complexa, com participação ou não do sistema imunológico².

Assim, existem dois subtipos observáveis da doença: a intrínseca, não associada à IgE e a extrínseca, em que há forte ligação entre sintomas e níveis aumentados da

referida imunoglobulina, acometendo cerca de 70 a 80% dos indivíduos¹⁹.

Vale destacar que o sistema imunológico é subdividido em inato e adquirido, este pode ser humoral (produção de Linfócitos B e anticorpos) ou mediado por células {Linfócitos T CD4 helper [células Th1 (IL-2 e INF-gama) e células Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10)] e linfócitos T CD8 supressor}²⁰.

As células T ativadas produzem, através do padrão Th2, a IL-4, que atua como anti-inflamatório, sobre os linfócitos B aumentando a expressão dos antígenos de superfície e o volume celular, contribuindo no aumento da produção de IgE através da conversão de linfócitos B em células produtoras de IgE⁷.

Além disso, há também as células do tipo Th1, que ajudam as células CD8+ pré-citotóxicas a se diferenciarem em células citotóxicas, e as células Th2, que auxiliam as células B a se diferenciarem em plasmócitos secretores de anticorpos, reitera-se que as células Th1 e Th2 são produzidas pelo timo, órgão do sistema de defesa, cuja principal função é a produção de linfócitos²⁰.

Assim, diversas anormalidades no sangue periférico têm sido notadas bem como modificações celulares e bioquímicas. No entanto, segundo Leung²¹ os mecanismos imunológicos ainda não estão totalmente esclarecidos, mas postula-se que na DA há uma resposta do tipo Th2 na fase adulta, caracterizada pela atração de macrófagos e eosinófilos, com consequente produção de interleucina 12 (IL-12), que por sua vez, ativa a resposta padrão Th1 e um misto de padrões de resposta Th2 e Th1 nas lesões crônicas.

A pele com dermatite atópica também contém um número maior de células de Langerhans, células dendríticas derivadas da medula óssea situadas na maior parte dos epitélios escamosos como a epiderme, com afinidade para IgE. Em contato com o alérgeno, como o ácaro, ocorrerá um reconhecimento das mesmas pela IgE e uma consequente apresentação do antígeno às células Th2. Esta ativação dos linfócitos leva ao aumento na produção de IL 4, 5 e 13 conhecidas como citocinas padrão Th2, que também atuam ocasionando redução na produção de interferon gama (INF- γ), aumentando os níveis de IgE sérica, eosinófilos e ativação de macrófagos, e, conseqüentemente, a liberação de histamina, aumento do prurido, e inflamação cutânea. Com todos esses processos, há uma lesão da barreira da pele, resultando em maior absorção de antígenos, contribuindo-se assim, para a hiperreatividade cutânea, que é o aspecto mais característico da DA²².

2.2 Aspectos nutricionais da vitamina D

A vitamina D é um nutriente lipossolúvel, que atua como hormônio esteroide. Seus receptores (VDR) estão distribuídos por diversos tecidos do organismo e é essencial para absorção de cálcio pelo organismo. No entanto, estudos apontam a presença dos mesmos receptores em tecidos não envolvidos no metabolismo do cálcio, como exemplo, o cutâneo^{23,24}.

Este micronutriente pode ser obtido a partir de fontes alimentares, por exemplo, óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos (salmão, atum, cavala), ou por meio da síntese

cutânea endógena, que representa a principal fonte dessa vitamina para a maioria dos seres humanos²⁴⁻²⁷. O Quadro 1 mostra algumas fontes alimentares de vitamina D.

Quadro 1: Fontes alimentares de vitaminas D

Alimento	Porção (g/m/uni)	Conteúdo de vitamina D por porção
Salmão Selvagem	100	~600-1.000 UI de D ₃
Salmão de Criação	100	~100-250 UI de D ₃
Sardinha em conserva	100	~300 UI de D ₃
Cavala em conserva	100	~250 UI de D ₃
Atum em conversa	100	~230 UI de D ₃
Óleo de Fígado de Bacalhau	100	~400-1.000 UI de D ₃
Gema de ovo	1 unidade	~20 UI de D ₃
Cogumelos frescos	100	~100 UI de D ₂
Cogumelos secos ao Sol	100	~1.600 UI de D ₂

Fonte: Adaptada de Holick²⁷.

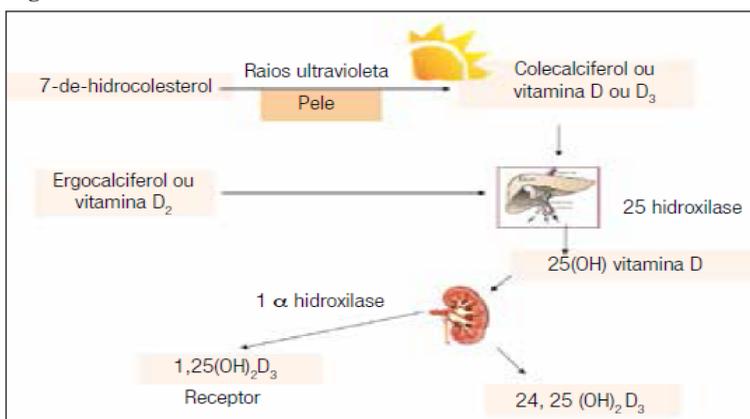
A síntese da vitamina D acontece na pele, a partir do precursor 7-de-hidrocolesterol (7-DHC)^{24,28} que durante a exposição solar, particularmente marcada pela ação dos fótons UVB (ultravioleta B, 290-315 nm) entram em contato com a epiderme e produzem o pré-colecalciferol, a partir de fragmentação fotoquímica, seguida por isomerização dependente da temperatura, a qual converte esse intermediário em colecalciferol¹⁰.

O colecalciferol é transportado para o fígado pela Proteína Ligadora da Vitamina D (DBP), onde recebe a primeira hidroxila, transformando-se em 25(OH)D, por um processo

que não é estritamente regulado, e que depende da combinação de suprimentos cutâneos e dietéticos²⁴.

Transformada em 25(OH)D, esta é transportada para os rins pela DBP, local em que ocorre a conversão em calcitriol ou 1,25 diidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂D]. Este é o metabólito mais ativo e responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino. A produção de calcitriol é controlada estreitamente por retroregulação, de modo a influenciar sua própria síntese pela diminuição da atividade da 1 α -hidroxilase, que também é responsável por acelerar inativação por meio da conversão da 25 (OH)D em 24,25(OH)₂D^{28,24} (Figura 1).

Figura 1: Fotobiossíntese de vitamina D



Fonte: Adaptado de Maeda *et al.*¹⁰

2.3 Vitamina D e sistema imunológico

Embora seja bem conhecido o papel da vitamina D no metabolismo fosfocálcico, são as suas ações não clássicas que a têm colocado no centro da atenção da comunidade científica. Reitera-se que essas ações foram identificadas pela primeira vez há cerca de trinta anos, quando foi demonstrado que a ligação da forma ativa da vitamina D, 1,25(OH)₂D,

ao seu receptor VDR em células neoplásicas promovia a diferenciação e inibia a proliferação celular²⁹.

Dentre as ações não clássicas mais estudadas, tem-se a participação no sistema imunológico. Nesse contexto, a 1,25(OH)₂D apresenta importante papel imunorregulatório autócrino em várias células do sistema imune como por exemplo, CD4+, CD8+, linfócitos T e células apresentadoras

de antígenos.

Segundo Hewinson²⁹, o calcitriol participa da regulação da diferenciação das células precursoras em células mais especializadas do sistema monocítico-macrofágico e do estímulo à expressão dos genes que codificam a catelicidina e as α e β -defensinas, que são antimicrobianos sintetizados pelas células do sistema imune de mamíferos. Além disso, a VD atua também na modulação da autoimunidade, mantendo equilíbrio entre as respostas Th1 (celular) e Th2 (humoral).

Em situações de baixas concentrações de 25(OH)D, há o desenvolvimento de células T autorreativas, direcionadas contra tecidos do próprio organismo e síntese de interleucinas pró-inflamatórias (IL-12 e IFN- γ), predispondo o indivíduo ao risco aumentado para desenvolver DA²⁹.

A VD também parece possuir ação inibitória sobre o sistema imune adaptativo. A 1,25 (OH)2D inibe a interleucina promotora de crescimento (IL-2), que é produzida pelos linfócitos T humanos e, também, diminui a proliferação de linfócitos, reduz a produção de INF- γ , IL-5 e aumenta a produção de IL-4³⁰.

A deficiência de VD está associada à exacerbação da resposta imunológica Th1, com ativação de células T dependente de antígenos, desencadeando uma resposta imunológica essencialmente do tipo Th1. Essa ativação leva a múltiplos efeitos, como ativação e proliferação de células endoteliais e sinoviais, recrutamento e ativação de células pró-inflamatórias, secreção de citocinas e proteases a partir de macrófagos, células sinoviais fibroblastos-likee e produção de autoanticorpos³¹.

Em paralelo, indivíduos com altos níveis da vitamina, além de terem supressão dos efeitos Th1, também possuem incremento das respostas Th2³².

2.4 Vitamina D e Dermatite Atópica: mecanismo de ação e efeito da suplementação

Devido a importância da VD na DA, diversos estudos tentam buscar o entendimento sobre o papel da suplementação, tendo em vista que a vida moderna dificulta a exposição solar e a aquisição de bons hábitos alimentares³³.

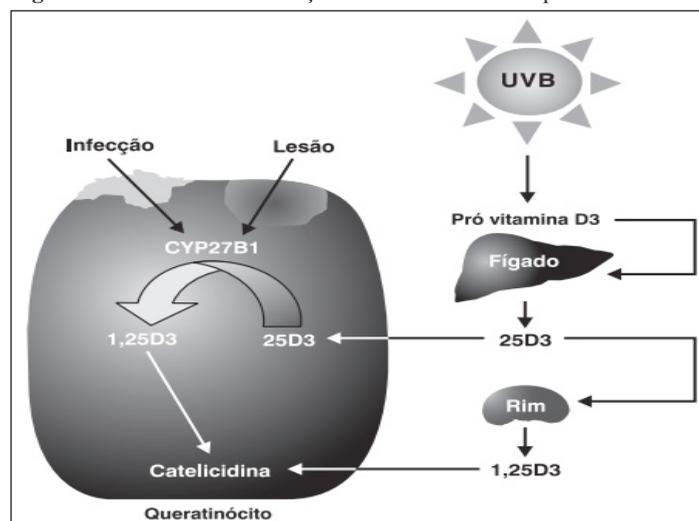
Vale destacar que a exposição solar seria uma importante medida a ser adotada pelos pacientes com DA, pois conforme cita Field *et al.*²⁰, ela pode melhorar lesões cutâneas, possivelmente pela promoção da síntese da vitamina D3 na pele e também porque o micronutriente parece modular a proliferação epidérmica, a diferenciação e a inflamação cutânea. A recomendação da prática de banhos de sol em horários recomendados com regularidade é uma ação importante para os indivíduos com DA.

A relação entre VD e DA está na produção e funcionamento das catelicidinas, peptídeos antimicrobianos encontrados nos lisossomos de macrófagos e leucócitos polimorfonucleares. Elas são importantes para a defesa do hospedeiro contra infecções de pele por agentes virais e bacterianos. Desse modo, a VD contribui para aumentar a síntese de catelicidinas, promovendo melhor controle da DA³⁴⁻³⁶.

Por outro lado, níveis de catelicidinas durante a inflamação têm produção aumentada devido à sua liberação por parte dos neutrófilos e mastócitos^{11,37-39}.

Vale destacar, que indivíduos que com pele saudável e íntegra, a produção de catelicidina acontece em pequenas quantidades. Por outro lado, quando há lesão ou infecção tissular, o estímulo da atividade da 1 α -hidroxilase (CYP27B1) de monócitos e queratinócitos para ativar mais VD localmente ocorre com mais intensidade estimulando-se sobremodo, a expressão e atividade das catelicidinas^{40,41} (Figura 2).

Figura 2: Mecanismo de ativação de vitamina D3 e resposta de catelicidina



Fonte: Adaptado de Schaubert *et al.*⁴⁰

A ação biológica da 1,25 (OH)₂D3 é mediada pelo receptor da vitamina D (VDR), que está relacionado com a

expressão da proteína do VDR que pode ser autorregulada em uma determinada célula e, ainda, diferir em células ativadas e

não ativadas. Estes eventos imunes ocorrem nas fases aguda e crônica da DA e podem ser influenciados pelos níveis de VD⁴².

Outro aspecto a ser considerado, diz respeito ao papel da VD ingerida na forma de suplementos, os quais, segundo Alves e Lima⁴³ são definidos como substâncias utilizadas por via oral, com o objetivo de complementar uma determinada deficiência dietética.

A forma mais disponível de vitamina D para tratamento e suplementação é o colecalciferol ou vitamina D₃, metabólito que tem se mostrado mais efetivo, por apresentar vantagens sobre a manutenção de concentrações mais estáveis em relação à vitamina D₂⁴⁴.

As pesquisas mais recentes têm demonstrado que os portadores de doenças autoimunitárias, por razões genéticas, são parcialmente resistentes aos efeitos do colecalciferol, necessitando, portanto, de níveis ainda mais elevados para estarem livres das agressões do seu próprio sistema imunológico^{45,46}. Dessa forma, as doses para tratamento variam de acordo com o grau de deficiência e com a meta a ser atingida¹¹.

Vale reiterar, que a suplementação deve ser utilizada com cautela, pois o consumo excessivo de vitamina D, pode causar prejuízos à saúde dos pacientes, culminando em sintomas de hipervitaminose, os quais são fadiga, náusea, vômito, e fraqueza causada pela hipercalcemia resultante. Por outro lado, a exposição solar tem benefício preponderante, em detrimento da suplementação, pois não é capaz de levar o indivíduo à intoxicação, tendo em vista que o excesso de vitamina D₃ é destruído pela luz solar, sem prejuízos ao paciente⁵⁴.

Com relação ao *status* da referida vitamina, verificou-se que a deficiência orgânica pode estar associada com a gravidade da DA. Assim, observou-se com frequência níveis reduzidos de VD no soro de pacientes com maior intensidade de sintomas (medidos pelo SCORAD - *Score* em DA que avalia extensão, gravidade da doença e sintomas subjetivos)⁴⁷⁻⁵⁰.

Em um estudo com 73 crianças, os níveis de VD de participantes com DA moderada e grave (aproximadamente 13 ng/mL) foram significativamente menores do que aqueles com doença leve (aproximadamente 22 ng/mL) (p=0,01)⁴⁷⁻⁵⁰.

Em outra oportunidade, Sidbury *et al.*⁵¹ relataram efeitos benéficos da suplementação oral com VD em crianças com DA, no período do inverno. Onze pacientes foram avaliados por meio de um sistema de pontuação denominado *Eczema Area and Severity Index* (EASI) e foram suplementados diariamente com 1000 UI/dia de ergocalciferol ou placebo durante 1 mês. Os pacientes foram autorizados a continuar terapias anteriormente prescritas para DA, mas foram instruídos a não iniciar novos tratamentos ao longo de 1 mês. Houve melhora na pontuação EASI, favorecendo o grupo que usou vitamina D.

Amestejani *et al.*⁵² publicaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado com placebo. Neste estudo, 30 pacientes foram randomizados para

a suplementação de 1600 UI/dia de VD e 30 pacientes receberam placebo. A pesquisa foi realizada durante 60 dias e demonstrou que o SCORAD teve melhora significativa, independentemente da gravidade inicial da DA (p < 0,05), o que resulta uma relação inversa entre a gravidade dos sintomas e os níveis de vitamina D.

Segundo Robl *et al.*⁵³ a suplementação é muito importante pois promove alteração da imunidade e da integridade da barreira epidérmica, podendo levar à melhora clínica da DA.

3 Conclusão

A dermatite atópica é uma doença crônica, onde anormalidades da resposta imunológica e da barreira cutânea exercem um efeito relevante nas crises da enfermidade. Dessa forma, a suplementação de vitamina D promove alteração da imunidade e da integridade da barreira epidérmica, podendo levar à melhora clínica da doença supracitada. No entanto, pesquisas envolvendo esta temática ainda são escassas, portanto estudos são primordiais para esclarecer a real influência da carência de vitamina D sobre a dermatose.

Referências

1. Ferreira BIALS, Freitas EN, Almeida PT, Mendes THC, Nakaoka ES, Kashiwabara TGB. Dermatites: diagnóstico e terapêutica. *J Surgery Clin Res* 2013;5(2):22-6.
2. Rancé F. Quelle est l'utilité des examens complémentaires pour le diagnostic et la prise en charge de la dermatite atopique? *Ann Dermatol Venereol* 2005;132(1):53-63.
3. Coca, A, Cooke, R. On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923;163-82.
4. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1980;92(1):44-7.
5. Freiberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith L, Katz SI, *et al.* Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. New York: McGraw Hill; 2003.
6. Porto A, Simão HML. Dermatite atópica. Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. Barueri: Manole; 2007.
7. Sampaio SAP, Rivitti, EA. Dermatologia. São Paulo: Artes Médicas; 2007.
8. Buske-kirschbaum A, Geiben A, Hellhammer D. Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview. *Psychopathology* 2001;70(1):6-16.
9. Castro APM, Solé D, Rosário Filho NA, Jacob CMA, Rizzo MCFV, Fernandes MFM, *et al.* Guia prático para o manejo da dermatite atópica: opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2006;29(6):269-82.
10. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58(5).
11. Lopez-garcia B, Lee PH, Yamasaki K, Gallo RL. Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):108-15.
12. Braff MH, Gallo RL. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. *Curr Top Microbiol*

- Immunol 2006;306(1):91-110.
13. Yu J, Mookherjee N, Wee K, Bowdish DME, Pistotic J, Li Y. Host defense peptide LL-37 in synergy with inflammatory mediator IL-1 beta, increases the immune response by multiple pathways. *J Immunol* 2007;179(11):7684-91.
 14. Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, *et al.* Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:829-31.
 15. Vinícius RTF, Marisa CM, Hericka, ZJ. Dinâmica das relações em famílias com um membro portador de dermatite atópica: um estudo qualitativo. *Psicol Estud* 2006;11(3):617-25. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-73722006000300018>
 16. Gamoval A, Dutra FOS. Eczemas e dermatites. *Dermatologia elementar: compêndio de Dermatologia*. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2002.
 17. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1):1-12.
 18. Pastar Z, Lipozencic J, Lijubojevic S. Etiopathogenesis of atopic dermatitis: an overview. *Acta Dermato* 2005;13(1):54-62.
 19. Field CJ, Jonnson I, Pratt VC. Glutamine and arginine: immunonutrientes for improved health. *Med Sci Sports* 2000;32(7):377-388.
 20. Leung DYM. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *JAM Acad Dermatol* 2001;44(1):1-12.
 21. Ikoma A. Analysis of the Mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: mechanisms and management of itch in atopic. *J Pharmacol Sci* 2009;110(3):265-9.
 22. Deluca H, Christakos S. Vitamin D: is there a role in extraskelatal health? *J Endocrinol* 2011;152(8):2930-6.
 23. Holick MF. Vitamin D evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):4-18.
 24. Bouillon R, Norman AW. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med* 2010;235(9):1034-45.
 25. Holick MF, Wacker M. Vitamin D: effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-48.
 26. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001;22(4):477-501.
 27. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *J Clin Nutri* 2008;87(4):1080-6.
 28. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metabolism Clin* 2010;39(2):365-79.
 29. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003;134:128-32.
 30. Harris JR ED, Schur PH. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Waltham: Up To Date; 2007.
 31. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, *et al.* 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D3 has direct effect on naïve CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974-80.
 32. Galvão OG, Galvão MF, Reis CMS, Batista CMA, Casulari LA. Considerações atuais sobre vitamina D. *AMBr* 2013;50(4):324-32.
 33. Santos HLBS, Rosário filho NA. Vitamina D e doenças alérgicas. *Asbai* 2012;35(1):15-24.
 34. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010;88(5):441-50.
 35. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002;415(6870):389-95.
 36. Glaser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schröder JM, *et al.* UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Aller Clin Immunol* 2009;123(5):1117-23.
 37. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, *et al.* Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173(5):2909-12.
 38. Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, Hammarsio A, Torma H, Stahle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol* 2005;124(5):1080-2.
 39. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Scienc* 2006;311(5768):1770-3.
 40. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, Büchau AS, Liu PT, Kiken D, *et al.* Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Investigat* 2007;117(3):803-11.
 41. Kongsbak M, Von Essen MR, Boding L, Levring TB, Schjerling P, *et al.* Vitamin D Up-Regulates the Vitamin D Receptor by Protecting It from Proteasomal Degradation in Human CD4+ T Cells. *Public Library Scienc* 2014;9(5):966-95.
 42. Alves C, Lima RVO. Uso de suplementos alimentares por adolescentes. *J Pediatr* 2009;85(4):287-94.
 43. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, *et al.* Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011;96(4):981-8.
 44. Pani MA, Regulla K, Segni M, Krause M, Hofmann S, Hufner M, *et al.* Vitamin D 1alpha-hydroxylase (CYP1alpha) polymorphism in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Euro J Endocrinol* 2002;146:777-81.
 45. Sundqvist E, Baarnhielm M, Alfredsson L, Hillert J, Olsson T, Kockum I. Confirmation of association between multiples sclerosis and CYP27B1. *Euro J Hum Genetics* 2010;18(22):13249-52. doi: 10.1038/ejhg.2010.113.
 46. Akan A, Azkur D, Ginis T, Toyran M, Kaya A, Vezir E, *et al.* Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations. *Pediatric Dermatol* 2013;30(5):1-5.
 47. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Rev Clin Immunol* 2012;12(2):179-85.
 48. Mutgi K, Koo J. Update on the role of systemic vitamin d in atopic dermatitis. *Pediat Dermatol* 2012;30(3):1-5.
 49. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Allergy* 2012;42(6):817-26.
 50. Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo Junior CA. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation

- for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *J Dermatol* 2008;159(1):245-7.
51. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Dermatol* 2012;11(3):327-30.
52. Robl MD, Carvalho VO, Uber M, Abagge KT, Pereira RM. Vitamina D e dermatite atópica. *J Allergy Immunol* 2013;1(5):261-6.
53. Teresa Kulie, MD, Amy Groff, DO, Jackie Redmer, MD, MPH, Jennie Hounshell, MD, *et al.* Vitamina D: uma revisão baseada em evidência. *J Am Board Fam Med* 2009;22(1):698-706.