

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of the Correlation Between Serum Vitamin D Levels and Severity of Atopic Dermatitis

Análise da Correlação Entre os Níveis Séricos de Vitamina D e a Gravidade da Dermatite Atópica

Juliana Câmara Mariz¹, Norami de Moura Barros¹, Bárbara de Oliveira Martins¹, Aline Lopes Bressan¹¹Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, BrasilReceived/Recebido
2020/10/13Accepted/Aceite
2020/11/26Published/Publicado
2021/03/30

ABSTRACT – Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory multifactorial disease. Severe cases affect the quality of life. The pathogenesis is complex, marked by defective cellular immune system, exacerbation of Th2-type immune response and impaired skin barrier function. Studies suggest that vitamin D acts in the regulation of the innate and adaptive immune response, reduces the inflammatory process and improves the skin barrier.

Our objective was to correlate vitamin D serum levels with the severity of AD.

Material and Methods: Between 2015 and 2018 the authors evaluated 30 patients aged between 18 and 90 years old, under treatment at a Dermatology ambulatory clinic. Patients were divided into 2 groups: mild disease (only topical therapy) and moderate to severe disease (under immunosuppressive treatment).

Results: Ten cases with mild AD and 20 with moderate to severe AD were selected. Among patients with mild disease, 20% had vitamin D deficiency. As for patients with moderate to severe disease, 40% had a deficient serum level of 25-hydroxyvitamin D. Comparing the average vitamin D in the two groups, there was no statistical difference between them.

Conclusion: In the literature, the association between vitamin D levels and the severity of AD remain controversial, although some studies support this association. In this study, despite the proportion of patients with 25-hydroxyvitamin D deficiency being twice as high among patients with moderate to severe AD, there was no statistical significance between the groups, corroborating previous manuscripts. Clinical studies relating atopic dermatitis to vitamin D are warranted, considering its possible use as a concomitant therapy.

KEYWORDS – Dermatitis, Atopic; Vitamin D/blood; Vitamin D Deficiency.

RESUMO – Introdução: A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica e multifatorial. Casos graves afetam a qualidade de vida. A patogênese é complexa, marcada por resposta imune celular defeituosa, exacerbção da resposta inflamatória Th2 e comprometimento da função de barreira da pele. Evidências sugerem que a vitamina D atua na regulação da resposta imune inata e adaptativa, na redução do processo inflamatório e na melhora da barreira cutânea.

O nosso objectivo foi correlacionar os níveis séricos de vitamina D com a gravidade da DA.

Material e Métodos: Foram analisados prontuários de 30 pacientes assistidos em um ambulatório de Dermatologia, entre 2015 e 2018. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: doença leve (terapia tópica) e doença moderada a grave (usuários de imunossuppressores).

Resultados: Foram selecionados 10 casos com DA leve e 20 com DA moderada a grave. Entre os pacientes com doença leve, 20% apresentaram deficiência de vitamina D. Quanto aos pacientes com doença moderada a grave, 40% apresentaram vitamina D deficiente. Comparando a média de vitamina D nos dois grupos, não houve diferença estatística entre o valor médio.

Conclusão: Estudos sobre associação entre os níveis de vitamina D e gravidade da DA permanecem controversos. Alguns trabalhos reforçam essa associação. Neste estudo, apesar da proporção de pacientes com deficiência de vitamina D ser duas vezes maior entre os pacientes com DA moderada a grave, não houve significância estatística entre os dois grupos, corroborando estudos já publicados. Mais estudos relacionando a dermatite atópica à vitamina D são desejáveis, tendo em vista a sua possível aplicabilidade como terapêutica auxiliar.

PALAVRAS-CHAVE – Deficiência de Vitamina D; Dermatite Atópica; Vitamina D/sangue.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória de etiologia multifatorial, caracterizada por pele seca, prurido e resposta imunológica exagerada a alérgenos.¹ Afeta cerca de 10% a 20% das crianças e 1% a 3% dos adultos no mundo,² com prevalência ainda maior nos países industrializados. Os casos graves afetam a

qualidade de vida, gerando aumento da morbidade em virtude da associação a infecções cutâneas de repetição, distúrbios do sono e alteração nas relações interpessoais. Está comumente associada a outras formas de atopia como rinite e asma alérgica e, mais raramente, alergias alimentares.¹

A patogênese é complexa e multifatorial, marcada por uma resposta imune celular defeituosa, exacerbção da resposta

inflamatória Th2 e pelo comprometimento da função de barreira da pele.³ Na barreira epidérmica, a mutação do gene da filagrina favorece a perda de água transepidérmica e causa aumento do pH da pele, com prejuízo da flora bacteriana não patogénica, perda de colesterol e ácidos gordos livres e ceramidas. Essas alterações levam a diminuição da ação antimicrobiana e consequente infecção recorrente por *Staphylococcus aureus*.³

Evidências crescentes sugerem que a vitamina D atua na regulação da resposta imune inata e adaptativa, na redução do processo inflamatório e na melhora da barreira cutânea,¹ com redução da perda transepidérmica de água e estímulo à produção de peptídeos antimicrobianos.⁴ Além disso, os efeitos positivos da fototerapia com UVB nas doenças crónicas, cutâneas ou sistêmicas, assim como da exposição solar direta, podem sugerir um papel benéfico, ainda que parcial, da vitamina D na redução da inflamação.⁵

Estudos epidemiológicos têm mostrado, ainda, uma ligação entre o nascimento no período do outono e altas latitudes com aumento da prevalência de DA na infância. Sendo assim, é possível supor que a vitamina D exerce um papel, provavelmente complementar, na patogénese e tratamento dessa afecção cutânea.⁶

A deficiência de vitamina D é um problema cada vez mais identificado na população em geral, e vem sendo atribuído a dieta, estilo de vida e mudanças de comportamento, com redução das atividades ao ar livre.⁷

A vitamina D promove a queratinização adequada e síntese da barreira lipídica epidérmica, estimula também a produção da catelicidina – peptídeo antimicrobiano deficiente na DA,⁸ reduz expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumenta as regulatórias, promovendo menor ativação das células T.⁹ Tem-se, portanto, sugerido a deficiência desta vitamina como fator de risco ou agravante para a DA.⁸ Sendo assim, quando em níveis insuficientes, a suplementação de vitamina D poderá ser um complemento seguro da terapêutica, de baixo custo e de fácil adesão em relação aos tratamentos já existentes para dermatite atópica. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados que comprovem sua efetividade,¹ uma vez que o benefício da vitamina D na prevenção ou tratamento da DA permanece controverso.¹⁰

Com o objetivo de avaliar a influência da deficiência de vitamina D na gravidade da DA, o presente estudo traz uma comparação entre os níveis de vitamina D de pacientes adultos que utilizam apenas medicações tópicas (doença leve) e aqueles que fazem uso de imunossuppressores orais (doença moderada a grave). Considerou-se que o uso de imunossuppressores desde há longa data é uma medida que prediz melhor a gravidade de doença do que o SCORAD ou outros índices usados na DA, pois estes índices poderão ser baixos em pacientes em tratamento com imunossuppressores, resultando em viés de aferição. Por outro lado, se o paciente necessita do uso de imunossuppressores, pode-se classificá-lo como portador de DA grave.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética relevante. Também foi submetido e aprovado pela Plataforma Brasil, sob número de CAEE 26283719.8.0000.525 e número do parecer 3.851.617.

Neste estudo transversal foi feita análise retrospectiva de prontuários de pacientes assistidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), no período de dezembro de 2015 a dezembro de 2018, para fazer a comparação do nível sérico de 25 OH vitamina D entre os pacientes com DA leve e

os pacientes com DA moderada a grave, baseados no tratamento em vigência.

Foram incluídos pacientes entre 18 e 90 anos, nos quais foi feita dosagem dos níveis séricos de 25-OH vitamina D no laboratório do HUPE. Foram excluídos os casos em que o paciente fazia reposição de vitamina D, fototerapia, os menores de 18 anos e os portadores de comorbidades que poderiam interferir nos níveis da vitamina D.

Os pacientes foram categorizados em utilizadores de imunossuppressores sistêmicos e, portanto, como portadores de DA moderada a grave e, em pacientes com DA leve, controlada apenas com medicações tópicas.

Os medicamentos imunossuppressores orais considerados foram: ciclosporina, micofenolato sódico, micofenolato de mofetilo, azatioprina, metotrexato, prednisolona ou prednisona (se > 10 mg/dia, por > 3 meses).

As medicações tópicas consideradas foram: inibidores da calcineurina e corticosteróides (máximo 100 g/semana de corticosteróides tópicos potentes). Também foram incluídos nesse grupo os pacientes que mantinham a DA controlada apenas com uso de emolientes.

A mensuração sérica de 25-OH vitamina D pelo método de eletroquimioluminescência foi realizada na vigência de tratamento, seja com medicação tópica (DA leve) ou sistêmica (DA moderada a grave), em pacientes com acompanhamento médico regular.

O nível sérico de 25-OH vitamina D foi usado como uma variável categorizada. As categorias foram definidas como deficiência se menor que 20 ng/mL e suficiente se maior ou igual a 20 ng/mL.

Foi realizada a tabulação dos dados no programa Microsoft® Excel. Para a análise estatística, foi utilizado o SPSS, versão 26.0 (IBM SPSS Statistics, Illinois, USA). Valores de *p* menores que 0,5 foram considerados significantes.

RESULTADOS

Trinta casos foram selecionados, 10 em terapia tópica e 20 em terapia sistêmica. A média de idade na amostra foi de 35,46 ($\pm 17,96$) anos. Quanto ao género dos pacientes, 60% eram do género feminino, 40% do género masculino. Dez pacientes apresentaram nível sérico de 25-OH vitamina D abaixo de 20 ng/mL (33,3%).

No grupo de pacientes com DA controlada com medicação tópica, a média de idade foi de 30,4 anos, com predominância do género feminino (80%). A média do valor sérico de vitamina D foi de 23,87 ng/mL e o desvio padrão, 3,21. Neste grupo, 20% dos pacientes (dois) apresentaram valor de vitamina D menor que 20 ng/mL (Fig. 1).

No grupo de pacientes com DA moderada a grave, a média de idade foi de 38 anos. 50% eram do género feminino. O valor médio de 25 OH vitamina D foi de 23,81 ng/mL e o desvio padrão, 1,52. Oito pacientes (40%) apresentaram nível sérico de 25 OH vitamina D abaixo de 20 ng/mL (Fig. 1).

O teste T de Student foi aplicado, comparando a média de vitamina D nos dois grupos, obteve-se valor de $p=0,49498676$, indicando que não há diferença estatística entre o valor médio da vitamina D entre os grupos.

Para a comparação entre a proporção de pacientes com deficiência de vitamina D entre os dois grupos, o teste exato de Fisher foi utilizado e ainda que a proporção de um grupo fosse o dobro da outra (20% no grupo com DA controlada e 40% no grupo com DA de difícil controle), a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,25$).

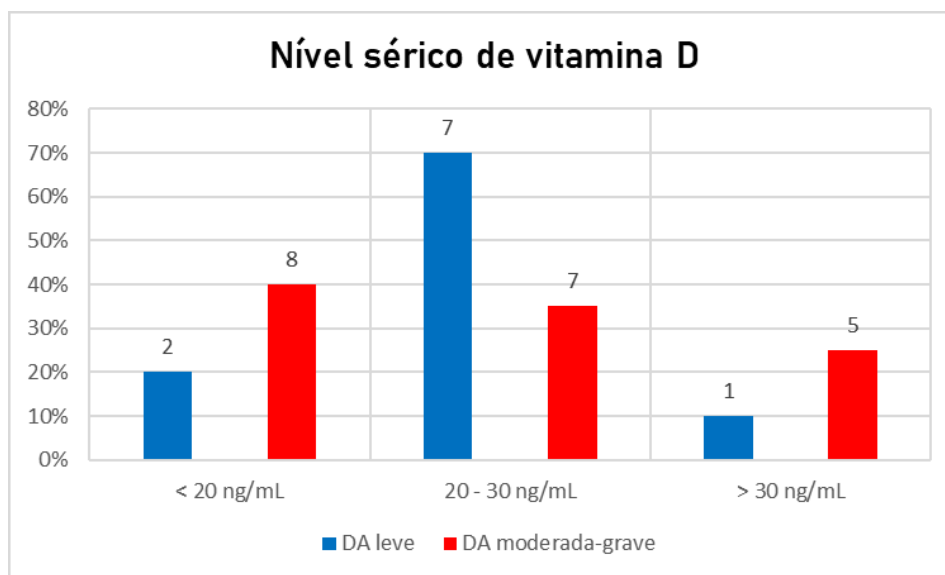


Figura 1 - Comparação entre os níveis de vitamina D sérica dos 10 pacientes com DA leve (apenas sob terapêutica tópica) e os 20 doentes com DA moderada a grave (sob terapêutica sistêmica). Acima das colunas, o número absoluto e a porcentagem correspondente.

DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos quanto a associação entre os níveis de vitamina D e a gravidade da DA, bem como quanto ao benefício e a dose adequada com relação a suplementação permanecem, de forma geral, controversos e inconsistentes, como mostra a revisão sistemática feita por Huang e colaboradores.⁹ A maioria dos estudos tem como amostra pacientes de faixa etária menor que 18 anos, onde há a maior prevalência da DA. Há trabalhos que reforçam a associação entre os níveis de vitamina D e a gravidade da DA, como o de Peroni e colaboradores.¹¹ Já Han e colaboradores⁷ encontraram associação significativa entre níveis baixos de vitamina D e DA em crianças, entretanto, quando a comparação foi feita entre os pacientes adultos, não foi evidenciada associação significativa. Também num estudo feito com crianças, Wang e colaboradores¹² evidenciaram através de um estudo de caso-controle feito na China, maior prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D entre os pacientes com DA.

Na literatura, não há um consenso quanto ao nível sérico ideal de vitamina D em indivíduos saudáveis, bem como quanto a recomendação de doses para suplementação – especialmente em crianças.¹³ No presente estudo, foi utilizada a recomendação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia para categorizar os níveis séricos de vitamina D, considerando a concentração de 20 ng/mL como limite para determinar deficiência.⁸ Sendo assim, dentre os pacientes com DA leve, 20% apresentaram valor inferior a 20 ng/mL, já entre os pacientes com DA moderada a grave, 40% apresentaram níveis séricos compatíveis com insuficiência de vitamina D. Contudo, não houve significância estatística quando comparados ($p=0,25$), nem houve diferença entre as médias dos valores de vitamina D entre os dois grupos ($p=0,49$) corroborando com estudos já publicados.

Chiu e colaboradores⁹ avaliaram os níveis de vitamina D em 94 crianças com DA, mostrando que não houve associação significativa com a gravidade da doença. Da mesma forma, Robl e colaboradores¹³ num estudo transversal com pacientes abaixo de 14 anos, mostraram que, apesar de níveis de vitamina D insuficientes em 85% das crianças, não houve associação significativa com a gravidade da

DA ($p=0,60$). Van Der Schaff e colaboradores¹⁴ em estudo semelhante, não evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre os níveis séricos de vitamina D em pacientes com DA sob tratamento mais complexo e aqueles com resposta adequada a corticoides tópicos ($p=0,76$), levando-os a concluir que não há evidências de que a insuficiência ou deficiência de vitamina D seja um fator agravante ou uma comorbilidade da DA.¹⁴

Apesar de, assim como o presente estudo, outros trabalhos mostrarem que não há associação significativa entre os níveis de vitamina D e a gravidade da DA, na literatura encontramos evidências de que há maior risco de osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes com DA.^{15,16} Cabe, portanto, a recomendação de que seja feito rastreamento e, se necessário, suplementação de vitamina D para pacientes com DA que necessitem de tratamento de manutenção com corticoides tópicos para controle do eczema, tendo em vista que essa classe de medicamentos – seja na forma tópica ou sistêmica – comumente empregada para tratamento da DA, constitui fator de risco para osteoporose.^{15,16}

Com relação aos limitantes deste estudo, cabe ressaltar a seleção de pacientes acompanhados em serviço terciário, além da influência de diversos fatores como possível influência nos níveis de vitamina D no período da colheita e que não foram avaliados no estudo, como dieta, exposição solar, sazonalidade, uso de protetor solar, classificação de fototipo segundo Fitzpatrick, índice de massa corporal, consumo de bebida alcoólica, prática de atividade física. Foi optado por um estudo transversal para correlacionar os níveis de vitamina D com a gravidade da DA através de um estudo populacional, analisando um único momento. Outros desenhos de estudo – coorte ou caso-controle, podem analisar essa associação ao longo do tempo e controlar as variáveis confundidoras.

Diante do exposto, da complexidade e potencial gravidade da dermatite atópica, é necessário que se avance no sentido de melhor compreender a patogênese da doença, bem como a diversidade de fatores causais e agravantes (poluição, estresse, alergias). A participação da vitamina D nesse processo precisa ser melhor entendida. Se for significativa, sua reposição seria mais uma opção no arsenal terapêutico contra uma doença que ainda carece de controle mais

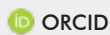
duradouro e com menos eventos adversos do que as drogas disponíveis atualmente. Nossa intenção, com o trabalho, foi analisar uma das possibilidades relatadas na literatura, a fim de se desenvolverem novas intervenções medicamentosas, comportamentais ou com políticas ambientais. Espera-se que, com o avanço das descobertas no âmbito da genética e da medicina molecular, seja possível instituir tratamentos individualizados, partindo-se da compreensão da interação entre genética, meio ambiente, hábitos e inflamação.³

CONCLUSÃO

Os níveis de vitamina D foram inferiores ao valor considerado normal numa percentagem significativa de pacientes com DA moderada a grave e também, ainda que em menor percentagem, naqueles com doença leve estudados nesta amostra, no entanto, não houve significância estatística quando correlacionados com a gravidade clínica. Tendo em vista o possível emprego da vitamina D como adjuvante no tratamento da DA, mais estudos são necessários com a finalidade de avaliar se a deficiência de vitamina D é mais prevalente entre pacientes com DA grave ou se os baixos níveis séricos decorrem de fatores como a baixa exposição solar – devido ao constrangimento pela presença de lesões. Estão ainda em falta estudos adicionais que avaliem a resposta terapêutica com a suplementação de vitamina D e a dose adequada, visando regimes terapêuticos com maior aderência e melhores resultados.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients. **Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho. **Suporte Financeiro:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. **Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes. **Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.



Juliana Câmara Mariz: <https://orcid.org/0000-0002-7292-1648>
Norami de Moura Barros: <https://orcid.org/0000-0001-9765-602X>
Bárbara de Oliveira Martins: <https://orcid.org/0000-0002-6650-1719>
Aline Lopes Bressan: <https://orcid.org/0000-0002-3296-5232>

Corresponding Author: Bárbara de Oliveira Martins

Adress: Dept^o Dermatologia/Universidade Estadual do Rio de Janeiro.
Rua Visconde de Pirajá, 180/403, Ipanema
CEP 22410-000 - Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: bomartins1@gmail.com

© Author(s) (or their employer(s)) 2021 SPDV Journal. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2021 Revista SPDV. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

REFERÊNCIAS

- Borzutzky A, Camargo CA Jr. Role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:751-60. doi:10.1586/1744666X.2013.816493
- Dogru M. Is vitamin D level associated with the natural course of atopic dermatitis? *Allergol Immunopathol*. 2018;46:546-51. doi: 10.1016/j.aller.2017.12.004
- Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Br J Dermatol*. 2020;182:47-54. doi:10.1111/bjd.17896
- Mesquita Kde C, Igreja AC, Costa IM. Ultraviolet index: a light in atopic dermatitis and vitamin D research? *An Bras Dermatol*. 2016;91:34-39. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164337
- Amon U, Baier L, Yaguboglu R, Ennis M, Holick MF, Amon J. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with skin diseases including psoriasis, infections, and atopic dermatitis. *Dermatoendocrinol*. 2018;10:e1442159. doi:10.1080/19381980.2018.1442159
- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger Kh, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:831-5.e1. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.002
- Han TY, Kong TS, Kim MH, Chae JD, Lee JH, Son SJ. Vitamin D Status and Its Association with the SCORAD Score and Serum LL-37 Level in Korean Adults and Children with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2015;27:10-4. doi:10.5021/ad.2015.27.1.10
- Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:40-6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.010
- Huang CM, Lara-Corrales I, Pope E. Effects of Vitamin D levels and supplementation on atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:754-60. doi:10.1111/pde.13639
- Heine G, Hoefler N, Franke A, Nöthling U, Schumann RR, Hamann L, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol*. 2013;168:855-8. doi:10.1111/bjd.12077
- Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*. 2011;164:1078-82. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10147.x
- Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:30-5. doi:10.1111/pai.12167
- Robl R, Uber M, Abagge KT, Lima MN, Carvalho VO. Serum vitamin D levels not associated with atopic dermatitis severity. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:283-8. doi:10.1111/pde.12795
- van der Schaft J, Ariens LF, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Serum vitamin D status in adult patients with atopic dermatitis: Recommendations for daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:1257-9. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.035
- Haecck IM, Hamdy NA, Timmer-de Mik L, Lentjes EG, Verhaar HJ, Knol MJ, et al. Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2009;161:1248-54. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09327.x
- Garg N, Silverberg JI. Association Between Eczema and Increased Fracture and Bone or Joint Injury in Adults: A US Population-Based Study. *JAMA Dermatol*. 2015;151(1):33-41. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.2098>