

EVIDÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM VITAMINA D NA DERMATITE ATÓPICA

EVIDENCE OF VITAMIN D ORAL SUPPLEMENTATION IN ATOPIC DERMATITIS

Autores:

Elvira Teles Sampaio^{1,2}, Sara Carneiro Alves³

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela interação entre uma barreira cutânea disfuncional, a presença de agentes ambientais e infecciosos e a desregulação do sistema imunitário. São conhecidas as funções da vitamina D na diferenciação da epiderme e na modulação imune, podendo assumir um papel relevante no tratamento da dermatite atópica. Este artigo tem como objetivo rever a evidência do uso da suplementação oral com vitamina D, em comparação com o placebo ou o tratamento *standard*, no tratamento da dermatite atópica.

Métodos: Foi elaborada uma revisão baseada na evidência de acordo com o objetivo definido tendo em conta a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT). Foram pesquisadas *guidelines*, revisões sistemáticas e meta-análises sem limite temporal, bem como ensaios clínicos publicados entre 2016 e 2019. Foram usados os termos MeSH “atopic dermatitis”, “vitamin D” e “cholecalciferol”, bem como “atopic eczema”.

Resultados: Foram identificados 226 artigos. As autoras, de forma independente, avaliaram inicialmente os títulos e resumos e, sempre que considerado adequado, o texto integral. Para esta revisão, foram selecionados seis artigos que se reportavam ao uso da suplementação oral com vitamina D, em comparação com o placebo ou o tratamento *standard*, no tratamento da dermatite atópica: uma *guideline*, duas revisões sistemáticas, duas meta-análises e um ensaio clínico aleatorizado.

Discussão: A evidência mostra-nos que o uso da suplementação oral com vitamina D na dermatite atópica é eficaz na melhoria clínica do doente [Força de Recomendação (FR) B]. No entanto, não é possível a sua recomendação por rotina, dadas as diferenças nos estudos analisados no que diz respeito às substâncias usadas, à dosagem, à duração do tratamento e às escalas escolhidas para avaliação.

Conclusão: São necessários mais estudos com metodologias adequadas, a fim de avaliar a indicação e posologia de suplementação.

Palavras-chave: dermatite atópica; vitamina D/colecalciferol

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease characterized by an interaction between a skin barrier dysfunction, environmental and infectious agents and an immune system deregulation. Vitamin D has a known role in epidermal differentiation and in immune system modulation. Therefore, it may have a relevant role in the treatment of this disease. Our objective is to review the evidence of use of oral supplementation with vitamin D comparing to placebo or standard treatment in atopic dermatitis.

Methods: We designed an evidence based review according to the defined aim taking into account the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT). We searched for guidelines, systematic reviews, meta-analysis without time limits and also randomized controlled trials published between 2016 and 2019. We used the MeSH terms: “atopic dermatitis”, “vitamin D” and “cholecalciferol”, as well as “atopic eczema”.

Results: We identified 226 articles. The authors independently evaluated the titles, abstracts and whenever appropriate the full texts. For this review, we selected six articles about oral supplementation with vitamin D comparing to placebo or standard treatment in atopic dermatitis: one guideline, two systematic reviews, two meta-analysis and one randomized controlled trial.

Discussion: The evidence shows that the use of oral supplementation with vitamin D in atopic dermatitis is effective in the patient’s clinical improvement [Strength of Recommendation (SOR) B]. However, we aren’t able to recommend its use routinely, as there are important differences in studies analyzed regarding substance used, supplementation dosage, duration of treatment and the chosen scales to assess the results.

Conclusion: More studies are needed with appropriate methodologies, to evaluate the supplementation indication and dosage.

Keywords: atopic dermatitis; vitamin D/cholecalciferol

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Serpa Pinto, ACeS Grande Porto V – Porto Ocidental

2. Estudante do Programa Doutoral em Investigação Clínica e em Serviços de Saúde (PDICSS)

3. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Corino de Andrade, ACeS Grande Porto IV – Póvoa do Varzim / Vila do Conde

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) trata-se de uma doença inflamatória crônica que se caracteriza pela interação entre uma barreira cutânea disfuncional, a presença de agentes ambientais e infecciosos e a desregulação do sistema imunitário. A sua prevalência tem vindo a aumentar em todo o mundo, especialmente nos países desenvolvidos.^{1,2} A DA afeta até 20% das crianças e 3% dos adultos, traduzindo-se num problema frequente nos cuidados de saúde primários.^{1,2} Neste sentido, o médico de família assume um papel essencial no reconhecimento dos sintomas, no diagnóstico e na orientação da maioria dos casos de DA, para além da referenciação das situações mais graves.

O diagnóstico de DA baseia-se num quadro clínico, com a presença de lesões de eczema e de história pessoal e familiar de atopia, destacando-se o prurido intenso, que muitas vezes resulta em trauma cutâneo e em perturbação do sono, com consequente impacto na qualidade de vida.¹ A DA manifesta-se geralmente em idades precoces do desenvolvimento infantil, sendo que até 60% dos casos são diagnosticados no primeiro ano de vida.¹ O tratamento *standard* consiste na educação sobre a doença e sobre os cuidados com a pele, baseado no uso regular de emolientes e, nas agudizações, no uso de corticosteróides e inibidores da calcineurina tópicos.¹ Na maioria dos casos, o prognóstico é favorável, sendo que 70% dos doentes não apresentam sintomas depois da adolescência. No entanto, nos casos mais graves, pode ser necessário tratamento com imunossuppressores sistémicos.¹

Alguns estudos publicados mostram uma correlação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e a pontuação nos *scores* de gravidade da doença.^{3,4} Além disso, existe uma maior prevalência de DA nas regiões do planeta com menor exposição à radiação ultravioleta B.^{3,4} Mais ainda, as crianças com níveis inferiores de vitamina D mostraram ter maior risco de vir a desenvolver DA.^{3,4} Neste sentido, surge a hipótese de que a vitamina D possa ter um papel protetor nesta doença, mediado pelas suas funções na diferenciação da epiderme e na sua capacidade de induzir tolerância imunológica.^{2,3} Assim, este artigo tem como objetivo rever a evidência disponível acerca do uso da suplementação oral com vitamina D no tratamento da DA em crianças e adultos, em comparação com o placebo ou o tratamento *standard*.

MÉTODOS

Foi elaborada uma revisão baseada na evidência de acordo com a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT).⁵ Estruturando a pergunta PICO (*population, intervention, comparison, outcome*), foi definida como população doentes com DA, como

intervenção a suplementação oral com vitamina D, como comparação o tratamento *standard* para DA ou placebo e como *outcome* a melhoria clínica do doente (avaliada por diferentes *scores* clínicos). A pesquisa foi realizada em outubro de 2019, tendo em conta *guidelines*, revisões sistemáticas e meta-análises sem limite temporal, bem como ensaios clínicos aleatorizados publicados entre 2016 e 2019. Foram incluídos estudos conduzidos em humanos e escritos em português e inglês. Foram usados os termos *MeSH* “atopic dermatitis”, “vitamin D” e “cholecalciferol”, bem como “atopic eczema”, de forma a obter um maior número de resultados, tendo sido construída a seguinte *query*: «(atopic dermatitis OR atopic eczema) AND [(vitamin D) OR cholecalciferol]». A pesquisa foi realizada nas bases de dados que se seguem: NICE, CPG *infobase*, *Cochrane*, DARE, *Bandolier*, BMJ e *MEDLINE*, assim como nos sites das principais sociedades europeias - Fórum Europeu de Dermatologia e da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia. Foram excluídos os estudos ainda não concluídos, os estudos que avaliaram, no grupo de intervenção, outras substâncias em simultâneo com a vitamina D e os trabalhos cujos resultados não avaliaram a gravidade da DA.

RESULTADOS

Foram identificados 226 estudos, que foram alvo de revisão. As situações discordantes foram discutidas entre as duas autoras, até à obtenção de consenso para a inclusão ou exclusão do estudo em questão. Assim sendo, decidiu-se excluir 125 resultados após a leitura do título e 16 artigos após a leitura do resumo. Foram, também, excluídos 25 resultados duplicados, três ensaios clínicos ainda em curso, nove ensaios clínicos por terem sido publicados antes de 2016 e 39 artigos que não correspondiam às tipologias de estudos considerados nos critérios de inclusão. Os nove artigos restantes foram avaliados na íntegra segundo os critérios de elegibilidade. Optou-se, ainda, por excluir os estudos de síntese nos quais todos os estudos primários incluídos se encontravam em estudos de síntese mais recentes, bem como os ensaios clínicos incluídos nas *guidelines*, revisões sistemáticas e meta-análises já selecionadas. Assim, foram incluídos seis estudos nesta revisão: uma *guideline*, quatro revisões sistemáticas, sendo que duas possuem meta-análise e um ensaio clínico aleatorizado, como representado na Figura 1.⁶ A caracterização e as principais conclusões dos estudos são apresentadas nos Quadros I, II e III.

No consenso europeu para o tratamento da DA,⁷ é referido que a suplementação com vitamina D mostrou melhoria significativa nos *scores* clínicos em adultos^{8,9} e crianças¹⁰ em alguns ensaios, embora outro ensaio¹¹ não tenha demonstrado efeitos

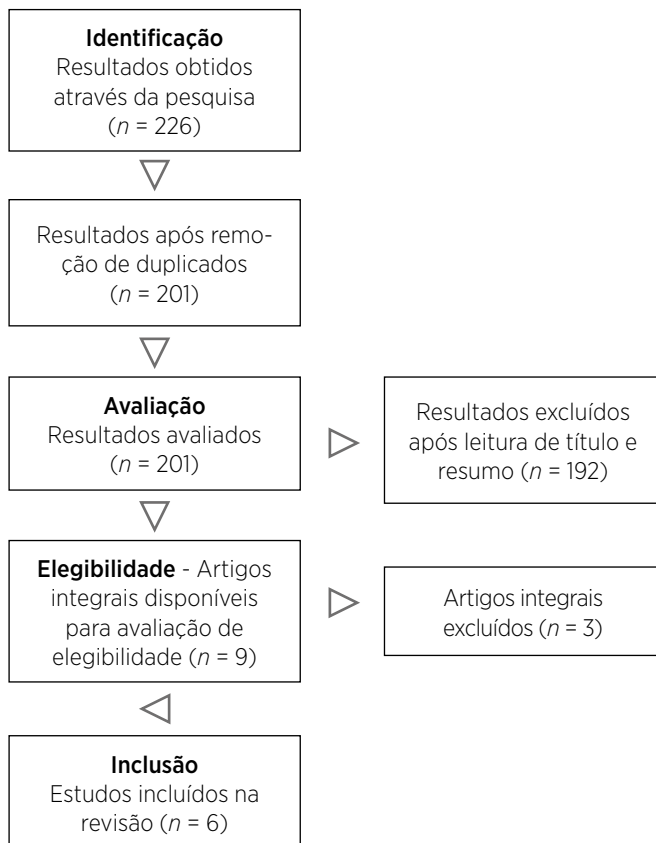


Figura 1. Fluxograma PRISMA⁶ dos estudos selecionados para a revisão.

significativos com a mesma suplementação. Assim, existe evidência preliminar de que a vitamina D pode ser útil no tratamento da DA (1b) (Quadro I).

Huang CM et al. concluíram que, em idade pediátrica, a maioria dos estudos apontou para uma associação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e a gravidade da DA, mas a evidência relativa à melhoria da DA com a suplementação com vitamina D não foi consistente (Quadro II). Nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, os doentes com DA moderada a grave foram aqueles que atingiram melhores resultados com a suplementação com vitamina D.¹²

Kim G e Bae JH desenvolveram uma meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia da vitamina D na melhoria dos sintomas da DA e apontaram que esta vitamina tinha um papel potencialmente significativo nesta doença, pelo que poderia ser considerada como um tratamento seguro e bem tolerado (Quadro II).²

Hattangdi-Haridas SR et al., mediante a realização de uma meta-análise, demonstraram resultados significativos na melhoria clínica de doentes com DA, transversais à idade pediátrica e adulta.¹³

De acordo com *Vaughn AR et al.*, os resultados da suplementação oral com vitamina D não foram consensuais, com estudos a apontar para diferenças significativas e outros a indicar a ausência de melhoria clínica (Quadro II).¹⁴

De forma a incluir a evidência mais recente, foram pesquisados, ainda, ensaios clínicos publicados entre

2016 e 2019 cujo objetivo foi avaliar a suplementação oral com vitamina D no tratamento da DA (Quadro III). Ao contrário dos estudos anteriores, *Lara-Corrales I et al.* não encontraram diferenças clínicas significativas após 12 semanas de suplementação oral, embora o aumento da gravidade da doença se tenha associado a níveis reduzidos de vitamina D.¹⁵

Quadro I. Resumo das recomendações apresentadas na *guideline* incluída nesta revisão.

Referência	Recomendação	NE FR
<i>Wollenberg et al., 2018</i> ⁷	Não existe evidência suficiente para recomendar o uso rotineiro de suplementação com vitamina D nos doentes com DA.	2b B

Legenda: DA – dermatite atópica; FR – força de recomendação; NE – nível de evidência.

DISCUSSÃO

O papel da vitamina D na atopia é controverso e mantém-se em investigação a nível mundial. Os receptores para a vitamina D encontram-se largamente distribuídos pelo corpo humano e estão bem presentes no tecido cutâneo e no sistema imunitário, o que indicia a sua função na regulação destes tecidos. A DA é uma doença inflamatória crónica na qual a função de barreira cutânea se encontra deficiente.¹⁶ Existe um crescendo de evidência que associa a vitamina D à DA, embora as conclusões disponíveis não sejam unânimes.¹⁶ Na perspetiva destes resultados pouco conclusivos, foi decidida a realização de uma revisão baseada na evidência com o objetivo de clarificar o papel da suplementação oral com vitamina D no tratamento da DA.

Esta revisão sugere que a suplementação oral com vitamina D apresenta um potencial significativo na melhoria clínica da DA, mas não é suficiente para aconselhar o seu uso por rotina, sendo necessário considerar algumas limitações dos estudos incluídos. Assim, foi observada uma heterogeneidade substancial no tipo e dose da vitamina D usada na suplementação nos diferentes estudos. Além disso, as amostras possuíam tamanho reduzido e os indivíduos foram avaliados através de diferentes escalas, com seguimento por curtos períodos de tempo. Por outro lado, é conhecida a variabilidade dos níveis séricos da vitamina D que ocorre devida à variação da exposição solar e à dieta, que são fatores que não foram controlados nos estudos, o que pode explicar alguns resultados não concordantes.

Acrescenta-se ainda que permanecem algumas questões por responder: o benefício obtido através da suplementação com vitamina D é sustentado ao longo do tempo? Qual a dose ideal para a suplementação? E qual a duração recomendada?

Quadro II. Resumo da evidência apresentada nas revisões sistemáticas analisadas.

Referência	Estudos incluídos	Intervenção/Outcome	Resultados	NE
Huang et al, 2018 ²	4 ECA e 2 estudos de coorte ($n = 277$) em população pediátrica (0-18 anos) com DA Seguimento: 4-12, 86 semanas	Suplementação com vit. D (ergocalciferol ou colecalciferol ou não especificada) com doses entre 1000 e 2000 UI/dia vs placebo ou ausência de intervenção Outcome: gravidade da DA avaliada pela SCORAD ou EASI	Todos os estudos reportaram melhoria da gravidade da DA com a suplementação, com resultados significativos em quatro estudos. Sem efeitos adversos registados.	2
Kim & Bae, 2016 ²	7 ECA e 2 estudos quasi-experimentais ($n = 576$) Seguimento: 3-12 semanas	Suplementação com vit. D (ergocalciferol ou colecalciferol ou não especificada) com doses entre 800 a 4000 UI vs placebo ou ausência de intervenção Outcome: gravidade da DA avaliada através de SCORAD, EASI ou IGA [†]	A intervenção com suplementação com vit. D mostrou uma diferença de médias na gravidade dos sintomas da DA superior ao controlo ($DM = -5,81$, IC 95%: -9,03, -2,59; $p = 0,0004$, $I^2 = 50\%$),* como descrito na meta-análise com 4 dos ECA incluídos ($n = 236$). Os efeitos adversos não foram reportados em alguns dos estudos e noutros foram apresentados como ligeiros.	2
Hattangdi-Haridas et al., 2019 ¹³	4 ECA e 4 estudos quasi-experimentais ($n = 263$), com população pediátrica e adulta Seguimento: 3-12 semanas	Suplementação com vit. D com 1000-10000 UI/dia vs placebo, ausência de intervenção, ou dosagens de vit. D inferiores ao grupo de intervenção Outcome: gravidade da DA avaliada com a escala SCORAD ou EASI	A meta-análise foi apresentada em subgrupos: - dois estudos observacionais ($n = 42$), que demonstraram redução significativa no SCORAD no grupo suplementado com vit. D ($DM = -21$, IC 95% -27, -15, $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$) - três ECA ($n = 48$), com redução significativa no SCORAD no grupo de intervenção ($DM = -11$, IC 95%: -13, -9, $p < 0,00001$; $I^2 = 32\%$)	2
Vaughn et al., 2019 ¹⁴	7 ECA e 1 estudo quasi-experimental ($n = 384$), incluindo adultos e crianças Seguimento: 3-12 semanas	Suplementação oral com vit. D com 500-5000 UI/dia Outcome: gravidade da DA avaliada com a escala SCORAD	A maioria dos estudos (cinco ECA e um estudo quasi-experimental) apontam que a suplementação com vit. D tem benefício na DA, diminuindo a sua gravidade. Num ECA, a diminuição do SCORAD associou-se ao aumento dos níveis séricos da vit. D, independentemente da suplementação. Outro ECA não mostrou efeito da suplementação com vit. D na gravidade da DA.	2

Legenda: DA – dermatite atópica; DM – diferença de médias; EASI – *Eczema Area and Severity Index*; ECA – ensaio clínico aleatorizado; I^2 – heterogeneidade; IC – intervalo de confiança; IGA – *Investigator's Global Assessment*; NE – nível de evidência; SCORAD – *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*; UI – Unidades Internacionais; vit. D – vitamina D; vs – versus.

Notas: *Num estudo, foi incluída suplementação com vitamina D através da exposição solar. † Num estudo, o outcome avaliado foi a produção de catelicidina.

Quadro III. Resumo das características e evidência do ensaio clínico aleatorizado duplamente cego incluído nesta revisão.

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Lara-Corrales et al., 2018 ¹⁵	45 doentes com DA (idade entre 0 e 18 anos) Critérios de exclusão: comorbilidades renais, hepáticas e dermatológicas, níveis normais de vit. D, início de fototerapia ou tratamento sistémico durante o estudo.	Suplementação com vit. D (não especificada), em dose de 2000 UI/dia ($n = 21$) Controlo: placebo ($n = 24$) Seguimento: 12 semanas (perda de seguimento de cinco participantes, 11%)	Suplementação não melhorou a gravidade da doença de forma significativa (diminuição do SCORAD de $15,35 \pm 9,71$ no grupo de intervenção vs $15,13 \pm 8,97$ no grupo placebo; $p = 0,7$). Sem efeitos adversos observados no decorrer do estudo.	2

Legenda: DA – dermatite atópica; NE – nível de evidência; SCORAD – *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*; UI – Unidades Internacionais; vit. D – vitamina D; vs – versus.

Esta revisão indica que a suplementação oral com vitamina D pode ter um lugar sobretudo nos doentes com DA moderada a grave.¹²

CONCLUSÃO

Conclui-se, assim, que a suplementação oral com vitamina D pode ter um papel significativo no tratamento da DA (FR B). No entanto, atualmente, a evidência existente não é suficiente para permitir a recomendação desta prática de forma rotineira. No futuro, de forma a corroborar os nossos resultados, será necessária a realização de estudos em maior escala, com períodos de seguimento mais alargados e com escalas standardizadas, a fim de quantificar a melhoria clínica e de avaliar a indicação e posologia de suplementação.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14 (Suppl 2):52.
- 2- Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016; 32(9):913-20.
- 3- Borzutzky A, Camargo CA Jr. Role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(8):751-60.
- 4- 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(5):1078-82.
- 5- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Jeffrey S, Ewingman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004; 69(3):548-56.
- 6- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000097.
- 7- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(6):850-78.
- 8- Udompataikul M, Huajai S, Chalermchai T, Taweechotipatr M, Kamanamool N. The effects of oral vitamin D supplement on atopic dermatitis: a clinical trial with *Staphylococcus aureus* colonization determination. *J Med Assoc Thai*. 2015; 98 Suppl 9:S23-30.
- 9 - Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11(3):327-30.
- 10- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger K, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct; 134(4):831-5.
- 11- Hata TR, Audish D, Kotel P, Coda A, Kabigting F, Miller J, et al. A randomized controlled double blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jun; 28(6):781-9.
- 12- Huang CM, Lara-Corrales I, Pope E. Effects of Vitamin D levels and supplementation on atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35(6):754-60.
- 13- Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, Ho MHK, Darling AL. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients*. 2019 9;11(8). pii:E1854.
- 14- Vaughn AR, Foolad N, Maarouf M, Tran KA, Shi VY. Micronutrients in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. 2019; 25(6):567-77.
- 15- Lara-Corrales I, Huang CM, Parkin PC, Rubio-Gomez GA, Posso-De Los Rios CJ, Maguire J, et al. Vitamin D Level and Supplementation in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. *J Cutan Med Surg*. 2019; 23(1):44-9.
- 16- Pacheco-Gonzalez RM, Garcia-Marcos PW, Garcia-Marcos L. Vitamin D and Atopic Dermatitis. *Mini Rev Med Chem*. 2015; 15(11):927-34.

CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras declaram que não têm conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Elvira Manuela Costa Moreira Teles Sampaio
elviramsampaio@gmail.com

RECEBIDO: 31 de outubro de 2019 | ACEITE: 05 de agosto de 2020