



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

ANA CATARINA MARQUES DE JESUS

A VITAMINA D E A DOENÇA ALÉRGICA

TRABALHO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOALERGOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

ANTÓNIO JOSÉ GARCIA SEGORBE LUÍS

FEVEREIRO/2012

RESUMO

A Vitamina D tem sido estudada devido à sua influência sobre variadas doenças, entre as quais a Doença Alérgica.

Tem-se verificado uma prevalência crescente no défice de Vitamina D, resultante de uma alimentação pobre nesta vitamina associada a uma diminuída exposição solar. Concomitantemente, tem-se verificado também um aumento na prevalência da Doença Alérgica.

Este trabalho afigura-se oportuno, enquanto revisão de literatura, por avaliar a relação da Vitamina D com a Doença Alérgica, nomeadamente, a nível dos seus factores de risco, da sua patogénese, fisiopatologia, expressão clínica e terapêutica.

A vitamina D é apontada por induzir a síntese de peptídeos antibacterianos (como a Catelicidina e a Defensina β -4), por alterar o equilíbrio Th1/Th2, por estimular a síntese de células T reguladoras, por interferir na maturação e na diferenciação de Células Dendríticas por alterar o padrão de síntese de citocinas, entre muitas outras coisas.

A Vitamina D tem, conseqüentemente, um papel importante na determinação das características fenotípicas da asma, tais como a função pulmonar, a hiperreactividade das vias aéreas, o risco de exacerbação e a resposta à terapêutica.

A elaboração de mais investigação, que permita chegar a conclusões com elevado grau de evidência, irá possibilitar o estabelecimento de um papel mais relevante para a Vitamina D e para os seus análogos na prática clínica da Doença Alérgica.

Palavras-chave: Vitamina D, doença alérgica, atopia, asma, alergia alimentar, rinite alérgica, dermatite atópica, infecções

ABSTRACT

Vitamin D has been studied due to its influence on various diseases.

There has been an increase in vitamin D deficiency, resulting from a poor dietary intake associated with a reduced exposure to sunlight.

Concomitantly, there has been an increase in the prevalence of allergic diseases.

The objective of this paper is to evaluate the association between vitamin D and allergic diseases, focusing on the allergic diseases risk factors, their pathogenesis and pathophysiology as well as their clinical manifestations and therapy.

Vitamin D is known to induce the synthesis of antibacterial peptides (such as defensin- β 4 and cathelicidin), to modulate the Th1/Th2 balance, to stimulate the synthesis of regulatory T cells, to interfere with the maturation and differentiation of dendritic cells and to modulate the pattern of cytokine response, among other inflammatory phenomena.

Vitamin D has an important role in determining the phenotypic characteristics of allergy, such as lung function, airway hyperresponsiveness, risk of exacerbation and therapeutic response.

The development of further research, allowing the reaching of conclusions with a high degree of evidence, will enable the establishment of a more meaningful role for Vitamin D and its analogues in the clinical practice when dealing with allergic diseases.

Keywords: *Vitamin D, allergic disease, atopy, asthma, food allergy, allergic rhinitis, atopic dermatitis, infections.*

Índice

Lista de Siglas.....	2
Lista de Tabelas.....	2
Lista de Figuras.....	3
I. Introdução.....	4
II. Material e Métodos.....	6
III. A Vitamina D.....	7
III.1. O metabolismo da Vitamina D.....	7
III.2. Epidemiologia do défice de Vitamina D.....	8
III.3. Porque variam os níveis de Vitamina D?.....	9
III.4. Patologia associada à Vitamina D.....	11
IV. Doença Alérgica e Vitamina D.....	13
IV.1. O aumento da prevalência das doenças alérgicas é concomitante com o aumento do défice em Vitamina D.....	14
IV.2. Vitamina D e RUV-B.....	16
IV.3. Etiologia e Factores desencadeantes de alergia e sua relação com a Vitamina D..	17
IV.4. Patogénese da Doença Alérgica e Vitamina D.....	26
IV.5. Fisiopatologia da Doença Alérgica e Vitamina D.....	35
IV.6. Expressão Clínica da Doença Alérgica e Vitamina D.....	35
IV.7. Acção Terapêutica da Vitamina D na Doença Alérgica.....	37
V. Necessidade de estudos clínicos controlados e randomizados da relação da Vitamina D com a Doença Alérgica.....	39
VI. Comentário Final.....	40
VII. Referências Bibliográficas.....	42

Lista de Siglas:

CMSCU: células mononucleares do sangue do cordão umbilical

ECCR: ensaio clínico controlado randomizado

FCF-23: factor de crescimento dos fibroblastos 23

IL: interleucina

IoM: Institute of Medicine

IPEX: poliendocrinopatia com desregulação imunitária ligada ao cromossoma X

IRC: insuficiência renal crónica

LPET: linfopoiétina tímica do estroma

MHC: complexo major de histocompatibilidade

NK: natural killer

NKi: natural killer invariantes

PMN: polimorfonucleares

PTD: proteína transportadora de Vitamina D

RUV: radiação ultravioleta

RVD: receptor da Vitamina D

T_C: linfócitos T citotóxicos

T_H: linfócitos T auxiliares

TFG: taxa de filtração glomerular

TLR: receptor tipo toll

Lista de Tabelas

Tabela 1 : Dose diária recomendada de Vitamina D.

Lista de Figuras

Figura 1 : Síntese da Vitamina D.

Figura 2 : Influência do déficit em Vitamina D na hipótese higiênica.

I. Introdução

“Quem desejar investigar adequadamente em medicina terá que proceder do seguinte modo: primeiro, considerar a estação do ano.”

Hippocrates (circa 400 B.C.).

Em 1928, Adolf Windaus recebeu o prémio Nobel da química pelo seu trabalho sobre “a constituição dos esteroides e a respectiva ligação com vitaminas”.

Previamente, em 1906, Hopkins propôs a existência de factores dietéticos fundamentais para a prevenção e cura de doenças como o raquitismo. (Hopkins 1906)

Em 1925, Hess et al. chegaram à conclusão que existia uma substância precursora do princípio activo antirraquitismo, susceptível de activação por RUV (radiação ultravioleta) e que se tratava do colesterol. (Hess 1921)

No ano seguinte, num encontro da Sociedade de Bioquímicos, em Londres, Rosenheim e Webster confrontaram esta conclusão, e enunciaram que o precursor desse princípio activo antirraquitismo não era o colesterol, mas antes uma impureza que o acompanhava. (Rosenheim 1926)

Actualmente, sabe-se que essa impureza é a Vitamina D e que a sua influência é muito abrangente, atingindo muitas mais doenças para além do raquitismo.

Os primeiros cientistas que criaram a hipótese de ligação entre consumo de Vitamina D e alergias foram Wjst e Dold, em 1999.

Em 2004, Zitterman et al., após observar uma associação entre um baixo status sérico em Vitamina D e baixos níveis de uma citocina tolerogénica, a IL-10 (interleucina 10), no sangue do cordão umbilical, sugeriram que a deficiência em vitamina D tem influência sobre o risco de alergia. (Zitterman et al., 2004)

Posteriormente, Camargo et al. demonstraram que as diferenças regionais no status de Vitamina D são responsáveis pelo forte gradiente norte-sul na prescrição de EpiPens como terapêutica de emergência nas exacerbações alérgicas severas nos Estados Unidos da América.

Ainda permanecem muitas questões por responder: será que se deve dar suplemento de Vitamina D no sentido de melhorar as doenças alérgicas? Será que o efeito sobre as diferentes entidades nosológicas alérgicas é sempre positivo? Se sim, qual a dose indicada para cada pessoa? Será necessária uma dose superior àquela que é indicada para garantir a saúde óssea?

Neste trabalho de revisão, irei falar sobre o metabolismo da Vitamina D, da sua influência sobre mediadores de doença alérgica, individualmente, assim como explorarei a controvérsia entre os efeitos imunomoduladores independentes da RUV e da Vitamina D.

Este trabalho afigura-se oportuno, enquanto revisão de literatura em que se avalia a influência da Vitamina D nas doenças alérgicas, e na sua história natural.

II. Material e Métodos

Para a realização deste trabalho de revisão, foi feita uma selecção de artigos com elevado nível de evidência, a partir de várias pesquisas na base de dados da Pubmed, utilizando o termo *Vitamina D* conjugado com vários outros termos: *alergia*, *asma*, *imunidade*, *infecção*, *atopia* e *alergia alimentar*. Limitou-se a pesquisa a artigos escritos em inglês, do designado Core Clinical Journals (artigos pertencentes à *National Library of Medicine*®)

A última pesquisa foi realizada em Novembro de 2011.

III. A Vitamina D

III.1. O metabolismo da vitamina D

A Vitamina D apresenta-se sob duas formas na natureza: vitamina D2 (ergocalciferol), que é um derivado do ergosterol, produzido por fitoplâncton, alguns invertebrados e fungos, após exposição a RUV, e vitamina D3 (colecalfiferol), que pode ser encontrada em óleos de fígado de peixe, na gema do ovo e em alimentos enriquecidos.

Tanto o ergocalciferol como o colecalfiferol têm uma semi-vida muito curta em circulação, de aproximadamente 24 horas, mas devido à sua natureza lipofílica podem ficar armazenados no tecido adiposo durante 2 meses.

Na pele, ocorre a conversão de 7-di-hidrocolesterol em pré-vitamina D3, sob a influência de RUV, seguida de uma isomeração térmica, que resulta em vitamina D3.

Para se tornar biologicamente activa, a vitamina D é transportada pela PTD (proteína transportadora da vitamina D) pela corrente sanguínea até ao fígado. Aí, através de uma hidroxilação, pelo citocromo P450 25-hidroxilase da vitamina D (CYP2R1, CYP2D11 ou CYP2D25), é convertida em 25(OH)D₃. A sua produção não é frenada por retrocontrolo negativo, ou seja, depende do substrato livre.

O 25(OH)D₃ é rapidamente segregado na corrente sanguínea, por onde circula ligada à PTD, com um tempo de semi-vida de 3 semanas. É parcialmente armazenada no tecido adiposo, a partir de onde volta para a

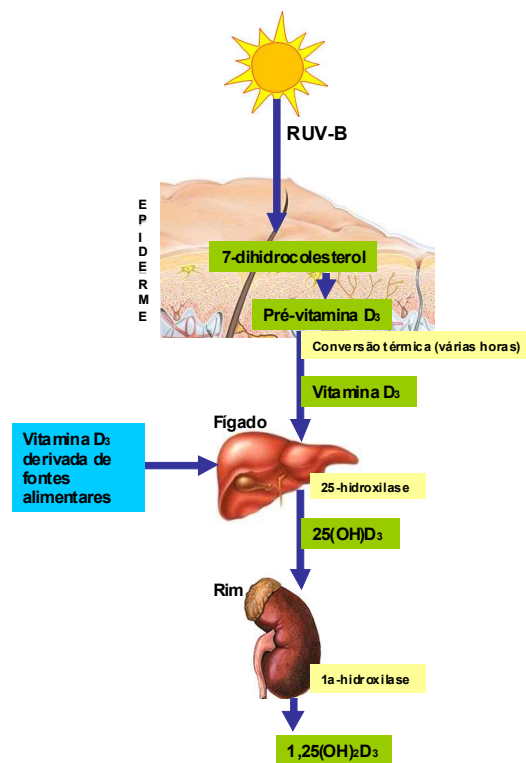


Figura 1 – Síntese de Vitamina D.

circulação sanguínea de modo não regulado.

A nível renal, no túbulo renal proximal, ocorre uma segunda hidroxilação, pelo citocromo P450 mitocondrial monooxigenase 25(OH)D₃ 1 α -hidroxilase, CYP27B1, sendo o resultado final o 1 α ,25(OH)₂D₃, a forma activa da Vitamina D, também denominada de calcitriol.

A actividade da 1- α -hidroxilase é regulada por vários factores, nomeadamente cálcio sérico, fosfato, hormona paratiroideia, FCF-23 e 1 α ,25(OH)₂D₃.

Na figura 1 estão explicitados, de modo esquemático, os principais passos até à síntese de calcitriol.

III.2. Epidemiologia do défice da Vitamina D

Quando se pensa em avaliar o status da Vitamina D, o 25(OH)D₃ é o seu mais adequado indicador, visto ter uma semi-vida longa (3 semanas), uma vez que todos os metabolitos pré-Vitamina D são rapidamente convertidos em 25(OH)D₃ na ausência de retrocontrolo negativo e o seu armazenamento no fígado não é significativo.

Muito se tem debatido quanto às concentrações ideais de Vitamina D.

As guidelines segundo o IoM (Institute of Medicine) definem deficiência em vitamina D como níveis séricos de 25(OH)D₃ inferiores a 30nmol/L (<12 ng/mL) e insuficiência em vitamina D como níveis de 25(OH)D₃ entre 30 e 50nmol/L (\geq 12 e <20 ng/mL). Níveis adequados de 25(OH)D₃ são definidos como superiores a 50nmol/L (>20 ng/mL), mas níveis séricos superiores a 125nmol/L (50ng/mL) já são motivo de preocupação.

Mansbach e Ginde estimaram que quase 50% do total de crianças norte americanas têm insuficiência em vitamina D e que uma em cada seis sofre de deficiência da mesma. (Mansbach, Ginde et al. 2009). No entanto, se apenas se tiver em conta as medições de concentração de 25(OH)D₃, muitas pessoas ficam rotuladas com o diagnóstico de

insuficiência/deficiência em vitamina D quando poucas evidenciam sinais/sintomas de doença.

III.3. Porque variam os níveis de vitamina D?

Quanto mais alimentos enriquecidos com Vitamina D forem ingeridos, maior será o seu valor sérico. O IoM criou, em novembro de 2011, *guidelines* relativamente ao consumo de Vitamina D (tabela 1).

	Suplemento Médio Utilizado (UI/dia)	Suplemento Médio Recomendado (UI/dia)	Limite Superior de Segurança de Suplemento (UI/dia)
0 - 6 meses	*	*	1000
6 - 12 meses	*	*	1500
1 - 3 anos	400	600	2500
4 - 8 anos	400	600	3000
9 - 13 anos	400	600	4000
14 - 18 anos	400	600	4000
19 - 70 anos	400	600	4000
> 70 anos	400	800	4000

* Para crianças entre os **0** e os **12 meses** o consumo adequado de Vitamina D e de 400 UI/dia.

Tabela 1 - Dose diária recomendada de Vitamina D, IoM Nov/2011

A latitude também influencia o nível de Vitamina D: quanto mais afastado do equador, menor a intensidade de RUV-B a que se está exposto (Norval 2011), o que condiciona a

síntese desta vitamina na pele exposta. Há mesmo quem defenda que o tempo passado no exterior e a exposição solar são melhores factores preditivos do nível sérico de 25(OH)D₃ que o consumo de Vitamina D. (Heaney, Davies et al. 2003)

A diminuição de exposição solar apesar de principal, não é, a par da alimentação, a única condicionante da concentração sérica de Vitamina D.

A adiposidade relaciona-se directamente com o défice em Vitamina D.

O mesmo se passa com o foto-fenótipo: quanto mais elevada a classificação na escala de Fitzpatrick, maior a probabilidade de se ter baixos níveis de Vitamina D.

A idade assim como a actividade física relacionam-se inversamente com o nível sérico de Vitamina D.

As crianças são particularmente vulneráveis ao défice de Vitamina D, tendo em conta que o seu esqueleto em desenvolvimento é especialmente exigente em relação aos níveis de cálcio e fósforo.

Os grupos de maior risco para desenvolver insuficiência em vitamina D são mulheres negróides e os seus descendentes recém-nascidos (van Schoor and Lips 2011), quando exclusivamente alimentados com leite materno.

Quando há comprometimento da função renal e a TFG (Taxa de Filtração Glomerular) decai até valores <50 mL/min/1.73m², o rim não é capaz de converter o 25(OH)D₃ em 1 α ,25(OH)₂D₃ (Shroff, Knott et al., 2010) e a síntese por 1 α -hidroxilases extrarrenais não é suficiente para a manutenção de níveis séricos adequados de 1 α ,25(OH)₂D₃.

O genótipo de um indivíduo também influencia o seu nível de 25(OH)D₃.

Um estudo do genoma de 4501 pessoas de ascendência europeia permitiu concluir que polimorfismos de genes envolvidos no metabolismo da vitamina D explicam alguma da variabilidade interindividual do nível de 25(OH)D₃, particularmente polimorfismos da enzima

7-di-hidrocolesterol redutase na pele, citocromo P450 25-hidroxilase no fígado e da PTD em circulação. (Ahn, Yu et al. 2010)

Adicionalmente, um outro estudo concluiu que a presença de determinados alelos em três loci confirmados (GC, DHCR7 e CYP2R1) duplica o risco de deficiência em vitamina D. No entanto, ainda não se compreende se a predisposição genética condicionada por esses alelos interfere com a resposta à exposição solar ou com a suplementação dietética. (Wang, Zhang et al. 2010)

III.4. Patologia associada à Vitamina D

O déficit em Vitamina D já há muito tempo que foi associado a doenças como o raquitismo e a osteomalácia, mas actualmente o interesse pela Vitamina D converge nos seus efeitos extra-esqueléticos, como a sua associação com doenças cardiovasculares, com a obesidade, com o desenvolvimento de neoplasias, infecções, doenças auto-imunes e alergias.

Dados relativos a adultos, no NHANES III, indicam que pessoas com níveis de 25(OH)D₃ inferiores a 21 ng/mL apresentam um aumentado risco de hipertensão arterial, diabetes, obesidade e hipertrigliceridemia – todas associadas a aumento do risco de doenças cardiovasculares. (Martins, Wolf et al. 2007) Pensa-se também que a vitamina D module a deposição de colagénio e a contractilidade dos cardiomiócitos, assim como o seu crescimento, diferenciação e hipertrofia.

A associação do déficit 25(OH)D₃ com a obesidade pode dever-se ao sequestro da vitamina em questão a nível do tecido adiposo e ser também uma consequência do excesso de adiposidade, uma vez que esta está associada a inactividade e redução de tempo passado exposto à luz solar.

Numa meta-análise de 5 estudos observacionais sobre suplementação de crianças com Vitamina D concluiu-se que existe uma redução de quase 30% no risco de desenvolvimento

de Diabetes mellitus tipo I nas crianças que receberam suplemento com Vitamina D desde que nasceram (OR, 0,71; 95% CI, 0,60-0,84). (Zipitis and Akobeng 2008)

Uma meta-análise de estudos caso-controlo aludiu que por cada aumento sérico de 20ng/mL de 25(OH)D, a probabilidade de desenvolvimento de cancro do cólon reduz-se em mais de 40% (OR, 0.57; 95% CI, 0.43-0.76). (Yin, Grandi et al. 2009)

O cancro da mama também foi associado a insuficiência em Vitamina D, no entanto há que ter em conta que a obesidade é uma variável de confundimento, uma vez que por si só está associada a aumento do risco de cancro da mama assim como a mais baixos níveis séricos de Vitamina D.

A relação com o cancro do pâncreas também não está esclarecida.

O baixo nível sérico em Vitamina D foi associado a aumento da prevalência de esclerose múltipla (Munger, Levin et al. 2006), no entanto, temos que ser cautelosos, devido à possibilidade de exposição a variáveis de confundimento associadas com o aumento da latitude e aumento de actividade em espaços fechados no inverno que possam influenciar o risco de desenvolvimento desta doença. Não existe um nível de evidência elevada que suporte o uso de terapêutico de Vitamina D na esclerose múltipla. (Ascherio, Munger et al. 2010)

Existe uma associação entre o genótipo do RVD (receptor da vitamina D) (Walker and Modlin 2009) e o suplemento de vitamina D (Beard, Bearden et al. 2011) e a diminuição de infecções, nomeadamente do trato respiratório inferior (predominantemente bronquiolite) e pelo vírus Influenza A.

Actualmente, ainda não existem dados adequados que defendam a utilização de Vitamina D como agente anti-infeccioso. Até agora, os estudos que apoiam o aumento de resistência a infecções providenciado pela Vitamina D são baseados em estudos *in vitro* (Bruce, Ooi et al. 2010), e apenas existem dados conclusivos relativos a algumas entidades nosológicas.

O suplemento de Vitamina D também foi associado a uma menor prevalência de doenças mentais, como esquizofrenia (McGrath, Saari et al. 2004) e depressão (Jorde, Sneve et al. 2008).

Existe também uma associação positiva entre níveis mais elevados de Vitamina D e a diminuição de dor músculo-esquelética associada a fibromialgia (Arvold, Odean et al. 2009), embora sejam necessários mais estudos.

Na sarcoidose e noutras doenças granulomatosas, contrariando a aparente influência positiva da Vitamina D nas doenças em geral, os fenótipos mais severos são associados a níveis séricos mais elevados de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, e a resolução da doença, após terapia imunossupressora resulta na correcção dos níveis séricos de cálcio e de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Questiona-se se a produção de Vitamina D pelo sistema imunitário não será parte do processo patogénico da doença granulomatosa. (Kavathia, Buckley et al. 2010)

Quando em excesso (níveis de $25(\text{OH})\text{D}_3 > 100 \text{ ng/mL}$), a Vitamina D pode induzir hipercalcémia e condicionar lesão e calcificação vascular.

IV. A Doença Alérgica e a Vitamina D

As alergias são reacções anormais do sistema imunitário em resposta a substâncias que geralmente não constituem perigo para o organismo.

Os alergénios alimentares ou inalados usualmente causam reacções de hipersensibilidade imediata. Ligam-se a anticorpos IgE, na superfície de mastócitos, que libertam o conteúdo dos seus grânulos de modo parácrino, provocando uma reacção inflamatória. A sintomatologia persiste por várias horas.

Nas vias respiratórias superiores e a nível ocular, a alergia manifesta-se usualmente por rinorreia, prurido e olho vermelho.

A nível gastrointestinal, a doença alérgica pode manifestar-se por diarreia e espasmos.

Por fim, dermatologicamente, a alergia está associada a reacções de hipersensibilidade tardia, com envolvimento de células T, desenvolvendo-se ao longo de vários dias e cuja sintomatologia pode persistir por uma semana ou mais.

Quando os alérgenos entram na corrente sanguínea podem levar ao desenvolvimento de dermatite atópica, urticária, angioedema e de reacções anafiláticas.

IV.1. O aumento de prevalência das doenças alérgicas é concomitante com o aumento do défice em Vitamina D

Durante as últimas 4 décadas, foi possível perceber que o sistema endócrino da vitamina D, definido pela presença do RVD, está presente em, pelo menos, 38 tecidos diferentes, incluindo em células pancreáticas, do sistema imunitário, endotélio vascular, estômago, epiderme, cólon e placenta. Nestes tecidos alvo, o RVD encontra-se funcional tanto no núcleo celular como factor de transcrição, influenciando 3% do genoma humano, como na membrana plasmática, como modulador de sinal de vias de transdução de sinal. (Bouillon, Carmeliet et al. 2008)

Tem-se verificado um aumento concomitante da insuficiência em vitamina D e das doenças alérgicas, o que aponta para uma possível relação entre ambas. (Van Belle, Gysemans et al. 2011)

A asma, a doença alérgica mais prevalente, tem aumentado nos países desenvolvidos ou, pelo menos, tem-se verificado um aumento da atenção à sua sintomatologia e também na comunicação da doença. (Andersson, Bjerg et al. 2010)

A asma afecta aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo e trata-se de um importante problema de saúde pública.

Realizou-se um estudo com crianças de Qatar, que verificou que grande parte delas tem um défice em Vitamina D. Este défice é mais frequente em crianças que sofrem de asma que

nos controlos não-asmáticos. Os autores concluíram que a deficiência em Vitamina D é um factor preditivo de asma, mais preciso que a história familiar e os níveis séricos de IgE. Verificou-se também que uma história familiar de défice em Vitamina D é outro factor preditivo de asma. (Bener, Ehlayel et al. 2011)

Por outro lado, as pessoas com formas mais graves de asma podem não passar muito tempo ao sol devido à doença, e por isso apresentam níveis mais baixos de Vitamina D. (Mullins and Camargo 2011)

A influência da estação do ano em que se nasce é um factor de risco para a alergia alimentar até à infância, sendo esta mais frequente nas crianças que nasceram no outono/inverno do que nas que nasceram na primavera/verão. (Vassallo, Banerji et al. 2010) Do mesmo modo, Kusunoki e Asai defendem que o eczema é mais frequente nas crianças que nascem no inverno (Kusunoki, Asai et al. 1999), mas este facto pode ser explicado por a pele estar mais seca, mais vulnerável em termos mecânicos, sem o efeito protector da luz solar, potenciando o risco de sensibilização a alergénios. (Strid, Hourihane et al. 2005)

Um estudo feito a partir de um questionário distribuído por 54 centros, a uma amostra representativa de 200,682 participantes de ambos os sexos, entre os 20 e os 44 anos, maioritariamente da Europa, mas também do Norte de África, Índia, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, concluiu que existe uma relação entre a prevalência de rinite alérgica e o afastamento do equador (Wjst, Dharmage et al. 2005), embora essa seja uma conclusão controversa. Realizou-se um estudo que pretendeu avaliar a variação na prevalência de alergia na infância, consoante a latitude, na Austrália, e para avaliar, em paralelo, associações individuais entre RUV e os níveis séricos de Vitamina D com a asma e/ou rinite alérgica. Verificou-se a presença de um gradiente inverso da asma com a latitude (um decréscimo de 9% por cada incremento de um grau na latitude), no entanto, este padrão não persiste após o ajustamento para a temperatura média diária. Aliás, este estudo verificou que

um aumento do tempo de exposição solar, entre as idades de 6 a 15 anos, estava associado com o incremento da probabilidade de se ter rinite alérgica [OR 1.29; 95% CI 1.01-1.63], sendo sugerido que o aumento da exposição solar durante a infância pode ser importante na sensibilização alérgica. (Hughes, Lucas et al. 2011)

É necessário realizar mais estudos para se compreender o possível papel que a Vitamina D possa ter no desenvolvimento de doença alérgica.

IV.2. Vitamina D e RUV-B

A RUV-B a que uma pessoa está exposta a nível do equador é máxima e diminui à medida que se vai aproximando dos pólos.

Em latitudes extremas (e.g. Europa, Norte dos EUA, Canadá, sul da Austrália e Nova Zelândia) a intensidade de RUV- B nos meses mais frios leva à síntese de quantidades insuficientes de 25(OH)D₃. A insuficiência em Vitamina D é comum nestas regiões, particularmente em grávidas e recém-nascidos. (Finotto 2008; Ginde, Sullivan et al. 2010)

Pensa-se que a RUV tenha, por si, efeitos imunomoduladores. Sabe-se que induz migração de células de Langerhans epidérmicas para os gânglios linfáticos, que entretanto interagem com células T NK (natural killer), que ao serem activadas promovem tolerância imunológica a partir da produção de IL-4. (Fukunaga, Khaskhely et al. 2010)

Na pele e nos gânglios linfáticos, a radiação UV e a 1 α ,25(OH)₂D₃ têm efeitos similares sobre a actividade das células dendríticas e das células T reguladoras (Hart, Gorman et al. 2011), no entanto, há quem afirme que a tolerância induzida por RUV-B é inferida por um mecanismo dependente do receptor da Vitamina D, uma vez que ratinhos knockout para o receptor da Vitamina D não são capazes de aumentar os níveis de células T reguladoras FoxP3+ nos nódulos linfáticos periféricos após irradiação. (Ghoreishi, Bach et al. 2009)

Por outro lado, a RUV tem a capacidade de reduzir a síntese de Vitamina D, assim como de suprimir a imunidade mediada por células T, o que pode ser um meio (esta redução) de retrocontrolo negativo por parte da RUV. (Norval 2011)

Ainda não é claro até que extensão a Vitamina D é responsável pelos efeitos imunomoduladores associados à RUV.

IV.3. Etiologia e Factores Desencadeantes de alergia e a sua relação com a Vitamina D

As doenças alérgicas são heterogéneas, resultam da interacção entre factores genéticos e ambientais.

Por vezes, os factores etiológicos coincidem com os factores desencadeantes de alergia, como é o caso das infecções, da dieta e da exposição a alérgenos.

Previamente, pensava-se que os factores desencadeantes de alergia deveriam ser evitados, mas hoje considera-se que são um sinal de mau controlo terapêutico, que deverá ser reforçado.

Atopia

A atopia é uma condição que predispõe ao desenvolvimento de doenças alérgicas e a sua prevalência tem vindo a aumentar.

Após o nascimento, o sistema imunológico desenvolve-se no sentido de atingir um equilíbrio entre respostas mediadas por citocinas de tipo Th1 e Th2. (Schiessl, Zemann et al. 2003) No entanto, em crianças com hereditariedade atópica, esse equilíbrio pode nunca vir a ser estabelecido, de modo que persiste um predomínio Th2, que predispõe a sensibilização e a doença alérgica. (Leynaert, Neukirch et al. 2001)

Actualmente, fala-se da marcha atópica, em que a dermatite atópica é a primeira manifestação desta condição, podendo ser seguida pela asma e pela rinite alérgica.

A atopia também representa um papel importante no desenvolvimento da alergia alimentar mediada por IgE. (Schiessl, Zemann et al. 2003)

Elevados níveis de 25(OH)D₃ ao nascimento foram associados, de forma significativa, com um aumento da positividade de testes Prick em crianças com 5 anos e ao risco de manifestação de atopia em crianças predispostas. (Rothers, Wright et al. 2011)

Pensa-se que a influência da Vitamina D não seja uniforme sobre todas as entidades nosológicas classificadas de atópicas. (Mullins and Camargo 2011)

Factores genéticos

Para além da influência genética que condiciona o desenvolvimento de um perfil atópico, verificou-se a existência de alterações genótípicas relacionadas com a Vitamina D, com influência particular no desenvolvimento de alergia. Milovanovic, Heine et al. demonstraram que o calcitriol consegue inibir a produção de IgE através da sua actividade transrepressiva exercida através do complexo RVD-correpressor, que afecta a compactação de cromatina em torno da região Iε. A transcrição da linha germinativa ε é um pré-requisito para a produção de IgE. (Milovanovic and Heine, 2010)

Factores ambientais

Hipótese higiénica

A hipótese higiénica propõe que a estimulação de células Th1 por infecções, vacinas ou exposição a endotoxinas precocemente na vida altera o equilíbrio Th1/Th2 e desse modo protege de atopia e manifestações alérgicas. Esta hipótese é apoiada por vários estudos epidemiológicos. (Leynaert, Neukirch et al. 2001; Phipatanakul, Celedon et al. 2004)

É concebível que o déficit em vitamina D, interrupção da integridade da mucosa e infecções intercorrentes ajam de modo sinérgico com a exposição a alérgenos e aumentem o risco de sensibilização em períodos críticos do desenvolvimento imunitário, antes de se estabelecer tolerância. (Mullins and Camargo 2011)

Na figura 2 está apresentado de modo esquemático a influência que o déficit em Vitamina D provavelmente tem sobre o desenvolvimento de alergia.

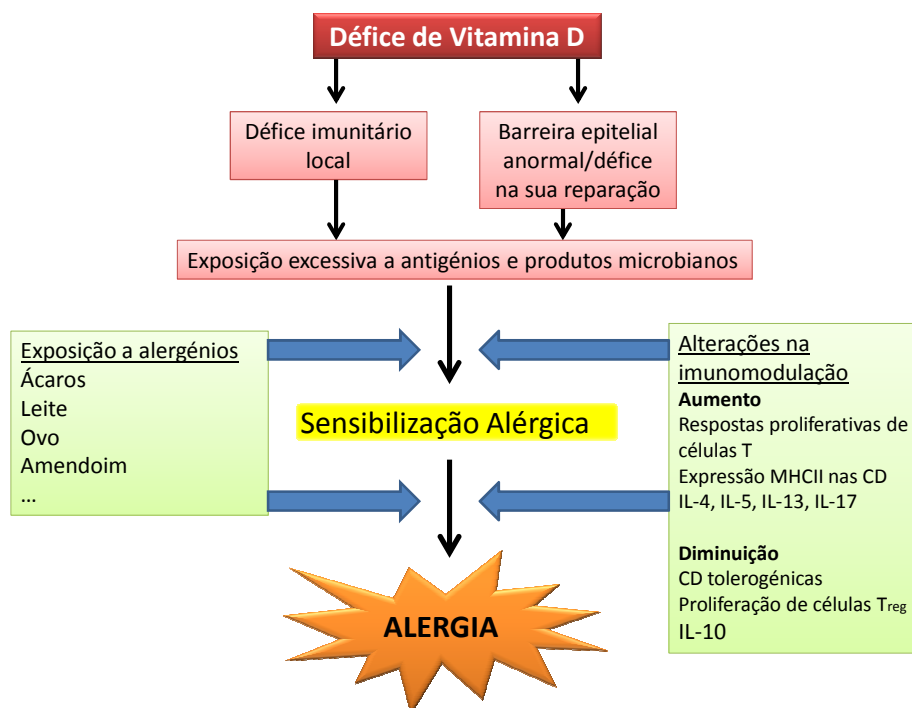


Figura 2 – Influência do déficit em vitamina D na hipótese higiénica. Adaptado de Vassalo, Camargo et al. 2010.

Infecções

A deficiência em Vitamina D e as infecções em períodos críticos do desenvolvimento podem ser motivos de impedimento à colonização pela flora microbiana comensal, necessária à maturação do sistema imunitário e à tolerância imunitária (Vassallo and Camargo 2010), impulsionando inflamação.

Infecções recorrentes do trato respiratório inferior, na primeira infância, são um reconhecido factor de risco para o desenvolvimento de asma, ainda nesse período de vida. (Arshad, Kurukulaaratchy et al. 2005)

As infecções víricas são consideradas factores desencadeantes de asma, no entanto, o seu papel na etiologia desta doença ainda é duvidoso.

Um estudo prospectivo recente demonstrou que crianças que, quando nascem, apresentam défice em Vitamina D têm uma maior probabilidade de desenvolver uma infecção respiratória pelo vírus sincicial respiratório, no primeiro ano de vida. (Belderbos, Houben et al. 2011)

De encontro a esta conclusão, Camargo, Ingham et al. defendem que os níveis de 25(OH)D₃ no sangue do cordão umbilical estão associados de modo significativo e inverso com o risco de infecção respiratória e pieira. (Camargo, Ingham et al. 2011)

A variação da prevalência de asma, consoante a estação do ano em que ocorreu a concepção, existe, mas em vez de associada aos níveis de Vitamina D no sangue do cordão umbilical ou ao nascimento, pode por outro lado explicar-se pelo facto de as mulheres que concebem no outono estarem expostas, no primeiro trimestre da gravidez ao surto de gripe. As infecções maternas durante a gravidez foram associadas a um aumento de risco de asma aos 7 anos. (Xu, Pekkanen et al. 1999)

Urashima, Segawa et al. verificaram que um suplemento diário de 1200UI de vitamina D₃ em crianças em idade escolar, entre Dezembro e Março, tem um efeito profilático significativo sobre a incidência de infecção pelo vírus Influenza A. O mesmo não se observou para a infecção por Influenza B. Os resultados relativamente à infecção por Influenza A foram consistentes e mais pronunciados naquelas crianças que habitualmente não tomavam suplementos de vitamina D. (Urashima, Segawa et al. 2010) Trata-se de uma informação importante, uma vez que as crianças com asma aparentam ser mais susceptíveis a infecções pelo vírus Influenza. (Gordon, Ortega et al. 2009)

O $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ também parece ter influência sobre as infecções bacterianas.

Foi realizado um estudo em que a vitamina D induz potencialmente a expressão de NOD2, numa grande variedade de células, aumentando a sensibilidade destas ao dipeptídeo muramil, um produto das bactérias gram positivas e gram negativas (Wang, Dabbas et al. 2010), o que poderá ter influência, entre outras coisas, na patogénese da dermatite atópica.

Da Vitamina D também depende a síntese das proteínas antimicrobianas: catelicidina e defensina $\beta 4$ (ambas com actividade antibacteriana e antiviral).

A exposição a fungos já foi associada a asma, a rinite, a aspergilose broncopulmonar alérgica, sinusite e pneumonite de hipersensibilidade. (Bush and Portnoy, 2006)

Infecções sistémicas por fungos como candidíase e aspergilose podem dever-se a uma reacção inflamatória exagerada ou desregulada do hospedeiro, que potencialmente resulta em dano tecidual. Enquanto que um perfil pró-inflamatório se torna necessário na altura do estabelecimento da doença, um perfil fenotípico de hiperinflamação torna-se prejudicial a médio/longo prazo.

Realizou-se um estudo em modelos animais, no qual se verificou que a *clearance* de uma infecção sistémica por *C. albicans* não foi influenciada pela terapêutica com Vitamina D. (Cantorna, Hullett et al., 1998) No entanto, um estudo ulterior, defende que a Vitamina D modifica a resposta citocínica na infecção por *C. albicans* no sentido do desenvolvimento de um perfil anti-inflamatório, através da supressão de TLR2 (receptor tipo Toll 2), TLR4, dectina-1 e da transcrição do receptor da manose. (Khoo and Chai, 2011)

A produção de catelicidina está severamente comprometida quando os monócitos são cultivados em soro de pessoas afro-americanas, de foto-fenótipo elevado, podendo associar-se esta observação ao facto de o soro conter baixos níveis de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, uma vez que este é produzido em quantidades menores nas pessoas de pele escura. (Baeke, Gysemans et al. 2010)

O que nos deixa a questão: porque é que essas pessoas não têm maior propensão a infecções?

Dieta

A alergia alimentar manifesta-se maioritariamente entre o primeiro e o terceiro anos de vida. Existe uma relação bem documentada entre a sua manifestação e o aparecimento de eczema atópico nos primeiros meses de vida, especialmente para amendoim, ovo e leite.

Recentemente, um estudo com 2184 crianças evidenciou que a alergia ao ovo, ao leite e ao amendoim é duas vezes mais frequente nas crianças que nos primeiros seis meses de vida apresentaram eczema atópico do que naquelas em que este se manifestou apenas entre o sexto e o décimo segundo mês de vida. (Hill and Hosking, 2008) Embora a existência de uma relação directa entre alergia alimentar e a Vitamina D ainda seja pouco consensual, existem muitos dados que abonam a favor da influência benéfica da Vitamina D sobre o eczema atópico. Se nos for possível modular/suprimir a apresentação eczematosa da doença alérgica, é possível que se verifique influência indirecta sobre a alergia alimentar, mas são necessários estudos nesse sentido.

A introdução precoce de alimentos com potencial alergénico pode promover o desenvolvimento de alergia, enquanto que o atraso na sua introdução pode promover tolerância imunológica. (Oddy, Peat et al. 2002)

Foi realizado um estudo multicêntrico na prevenção de alergia, com uma amostra de 513 crianças em risco (tendo em conta a história familiar), durante 48 meses, tendo-se verificado uma redução nas manifestações de doença alérgica (asma, rinite, dermatite atópica e urticária) no grupo de intervenção, no qual se limitou a exposição a alergénios alimentares (amamentação exclusiva ou uso de leite de fórmula de soja) e ambientais (pó e fumo de tabaco). (Bruno, Giampietro et al. 1996)

Foi realizado um estudo que verificou que há um risco aumentado de sensibilização a alergénios inalados e alimentares, atopia, rinite alérgica e asma na idade adulta (31 anos), em pessoas que, durante o primeiro ano de vida receberam suplementos de óleo de fígado de

bacalhau ricos em Vitamina D ($\geq 2.000\text{UI}/\text{dia}$). (Hypponen, Sovio et al. 2004) Em concordância, Kull, Bergstrom et al. defendem que existe um risco aumentado de sensibilização a alergénios inalados e alimentares, rinite alérgica e asma quando administrado um suplemento de óleo de fígado de bacalhau na infância. (Kull, Bergstrom et al. 2006)

Mais recentemente, foi realizado um estudo no qual se verificou que as crianças cuja mãe consumiu $4.309\mu\text{g}$ de vitamina D, diariamente, durante a gravidez, têm um menor risco de desenvolvimento de pieira e eczema. Os autores sugerem tratar-se de um efeito *threshold*, em vez da tendência monotónica, linear, que usualmente se usa para caracterizar a relação da Vitamina D com a doença alérgica. (Miyake, Sasaki et al. 2010)

Alergénios

Estudos em modelos animais apontam para a hipótese de que o contacto com alergénios cedo na vida induz um estado de hiperreactividade imunológica, com aumento de síntese de anticorpos IgE.

Uma estratégia de evicção combinada de aeroalergénios e alergénios alimentares parece ser efectiva na redução de pieira e dermatite atópica na primeira infância, e de asma numa fase mais tardia da infância. Podendo ser complementada por uma correcção precoce da deficiência em Vitamina D, promovendo o aumento da competência imunitária da mucosa, uma ecologia microbiana equilibrada e tolerância alérgica, contribuindo para a diminuição da frequência de alergia alimentar em crianças, pois condiciona uma diminuição da exposição a alergénios alimentares. (Vassallo and Camargo 2010)

No entanto, presentemente, a *American Academy of Pediatrics* não se sente confortável em apontar quais os aspectos da evicção alimentar que são importantes para prevenir o desenvolvimento de alergia. Existe falta de evidência actual neste tópico em particular.

A importância da gravidez

A gravidez é reconhecida como um período no qual os genes são activados ou silenciados. Esta programação epigenética determina a susceptibilidade individual a um extenso grupo de doenças. (Algert, Bowen et al. 2011)

Estudos da organização espácio-temporal do CYP27B1 placentar ao longo da gestação mostraram que esta enzima é induzida no início da gravidez, tanto na decídua como nas células do trofoblasto, mas depois declina no terceiro semestre da gravidez. (Izaks 2007; Bischoff-Ferrari, Willett et al. 2009)

O RVD é expresso em paralelo com o CYP27B1, o que é congruente com a função local circunscrita da Vitamina D, com síntese de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na decídua e nas células do trofoblasto, agindo de forma autócrina e parácrina. (Bischoff-Ferrari, Willett et al. 2009)

Sugere-se que o CYP27B1 placentar seja crucial para as respostas antibacteriana e anti-inflamatória na interface materno-fetal. (Bischoff-Ferrari, Willett et al. 2009)

O CYP24A1 (enzima envolvida no catabolismo da Vitamina D) está extensamente metilada na placenta, resultando no silenciamento da sua transcrição. A placenta é um dos poucos tecidos no qual a regulação por feedback da $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está ausente. (Bischoff-Ferrari, Dawson-Hughes et al. 2007)

Por outro lado, Harvey e Burne concluíram que o défice em Vitamina D durante o desenvolvimento do sistema imunitário condiciona um aumento na produção de citocinas por célula – nomeadamente, de IL-2. (Harvey, Burne et al. 2010)

Há alérgenos que conseguem atravessar a placenta e sensibilizar o feto. (Holloway, Warner et al. 2000; Szepefalusi, Pichler et al. 2000) Num estudo em modelo animal, Melkild et al. defendem que a exposição a alérgenos precocemente durante a gravidez favorece o desenvolvimento de tolerância, com aumento da produção de IgG2a e supressão de anticorpos IgE específicos. (Melkild, Groeng et al. 2002)

Foi realizado um estudo no qual se doseou a concentração plasmática de 25(OH)D₃ no sangue do cordão umbilical e se avaliou a resposta citocínica de CMSCU (células mononucleares do sangue do cordão umbilical) a estímulos como a fitohemaglutinina, lipopolissacarídeo e peptidoglicano em 568 crianças, 520 das quais tinham pelo menos um progenitor atópico. Foi medido também a expressão de marcadores de células T reguladoras, assim como a actividade supressora de CMSCU CD4⁺CD25⁺. Os resultados deste estudo sugerem que níveis séricos mais elevados de Vitamina D, na altura do nascimento, estão associados a um número inferior de células T_{reg}. O seguimento do grupo deste estudo permitirá avaliar se a concentração plasmática de 25(OH)D₃ no cordão umbilical possibilita prever alergias ou asma futuras. (Chi, Wildfire et al. 2011)

Belderbos, Houben et al. verificaram que a ingestão, por parte da mãe, de leite gordo, queijo e cálcio, durante a gravidez, está relacionada com a diminuição do risco de pieira em crianças com idades entre os 16 e os 24 meses de idade, no entanto essa relação não se verificou quando se estudou a presença de eczema nas crianças.

Pensa-se que a vitamina D tenha influência tanto sobre a resposta a infecções como sobre o perfil atópico, pois a diminuição do consumo de Vitamina D durante a gravidez e a diminuição de IL-10 no sangue do cordão umbilical (Mullins, Clark et al. 2010) em linfócitos de ratinhos que durante a gestação foram expostos a défice de Vitamina D conduziram à exibição de fenótipo pró-inflamatório. (Harvey, Burne et al. 2010)

O nível de Vitamina D durante a gravidez parece influenciar o desenvolvimento do sistema imunitário, intrauterino e meses após o nascimento. No entanto, existe a possibilidade de as associações em crianças reflectirem uma correlação entre os níveis no cordão umbilical e os níveis séricos alguns anos mais tarde.

Existem autores que defendem não ser possível distinguir entre as influências do período da gravidez e do período neonatal sobre a alergia alimentar aos 4 anos. (Vassallo, Banerji et al. 2010)

Adicionalmente, as mães ‘transmitem’ determinados factores comportamentais (ex: tempo passado fora de casa) e não comportamentais (ex: foto-fenótipo) aos seus descendentes. (Camargo, Ingham et al. 2011)

IV.4. Patogénese da Doença Alérgica e Vitamina D

Inflamação

O processamento local de precursores da Vitamina D na sua forma activa representa um importante mecanismo a partir do qual as células do sistema imunitário conseguem atingir níveis suprafisiológicos de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, necessários para influenciar as respostas imunitárias locais, sem afectar o nível sistémico desta hormona. (Van Belle, Gysemans et al. 2011) Em concordância com esta conclusão está um estudo no qual os autores detectaram 1α -hidroxilase em macrófagos, células dendríticas e células B e T (Sigmundsdottir, Pan et al. 2007) Por outro lado, não se encontrou nenhuma associação entre a concentração de $25(\text{OH})\text{D}_3$ no cordão umbilical com a maioria das respostas citocínicas a múltiplos estímulos das células mononucleares do sangue do cordão umbilical. (Chi, Wildfire et al. 2011)

Baeke e Gysemans verificaram que a Vitamina D também tem influência sobre o sistema imunitário, de modo sistémico. Os autores estudaram indivíduos com IRC (insuficiência renal crónica) e verificaram que estes tinham maior tendência para um estado de inflamação crónica sistémica de baixo grau e aumento de susceptibilidade a infecções (Baeke, Gysemans et al. 2010). Estas alterações podem estar relacionadas com a diminuição da disponibilidade de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, uma vez que a IRC compromete o seu metabolismo.

Monócitos

Os monócitos fazem parte dos intervenientes da resposta imunitária não específica e a influência da vitamina D sobre estas células é alvo de estudo.

Num estudo em que monócitos foram tratados com $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verificou-se que estes apresentaram maior tendência para a autofagia, um mecanismo intracelular conhecido por ser essencial para a homeostase citoplasmática genérica em eucariotas (Klionsky and Emr 2000), que permite o isolamento intracelular de elementos patogénicos e a sua subsequente destruição por proteínas antibacterianas. (Levine and Deretic 2007)

Macrófagos

Os macrófagos são células da resposta imunitária não específica, derivadas dos monócitos quando estes migram para tecidos.

Existem vários defeitos na função dos macrófagos, indispensável para a actividade antimicrobiana destas células, em ratinhos com défice de Vitamina D, nomeadamente, defeitos na quimiotaxia, fagocitose e produção de citocinas pró-inflamatórias, como a Il-1. (Van Belle, Gysemans et al. 2011)

Realizaram-se alguns estudos por microarrays, que permitiram concluir que a sinalização por heterodímeros em macrófagos humanos, TLR2/1, estimulados por lipopeptídeos bacterianos, induz a expressão tanto de CYP27B1 como do RVD. (Walker and Modlin 2009)

A catelicidina é produzida por macrófagos e por células PMN (polimorfonucleares). Pessoas com uma produção insuficiente de catelicidina, assim como ratinhos knock-out para a catelicidina, têm uma tendência aumentada para infecções de superfícies epiteliais, como da pele e de membranas mucosas. (Kamen and Tangpricha 2010)

Com a infecção ou lesão, a activação do TLR2 resulta na expressão de CYP27B1, o que conduz à conversão de $25(\text{OH})\text{D}_3$ na forma activa $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e subsequente indução da

síntese de catelicidina. Este aumento de produção verificou-se tanto em pele lesionada de doentes com dermatite atópica, como em pele normal. (Liu, Stenger et al. 2006)

Krutzik e Hewison descobriram que a IL-15, produzida por macrófagos, é o factor, mediado por TLR 2/1, responsável pela indução do RVD e de 1- α -hidroxilase em monócitos. (Krutzik, Hewison et al. 2008)

Células dendríticas

As células dendríticas são células mononucleares apresentadoras de antigénios. Derivam maioritariamente da linha celular linfóide, embora se saiba que possam derivar da linha celular mielóide. Trata-se de um grupo celular heterogéneo, uma vez que aqui se incluem tanto as células de Langerhans da pele – células digitiformes da zona paracortical dos nódulos linfáticos –, como as células dendríticas foliculares dos órgãos linfóides.

O tratamento da asma com 1 α ,25(OH)₂D₃ suprime a maturação das células dendríticas, acção esta dependente da sua ligação ao receptor nuclear, RVD, o que promove um fenótipo tolerogénico. (Penna and Adorini 2000; Adorini, Penna et al. 2003) Este efeito parece ser mais pronunciado nas células dendríticas de tipo mielóide. (Penna, Amuchastegui et al. 2007) As células dendríticas plasmocitóides já exibem, habitualmente, um perfil tolerogénico.

Quando ocorre maturação das células dendríticas, esta é acompanhada pela diminuição da expressão do RVD, tornando-as menos sensíveis à 1 α ,25(OH)₂D₃. (Baeke, Gysemans et al. 2010)

A Vitamina D também diminui a síntese de IL-12 e IL-23, e aumenta a síntese de IL-10 por estas células. (Van Belle, Gysemans et al. 2011)

Mastócitos

Os mastócitos são uma população celular heterogénea, que contém, no seu citoplasma, grânulos densos característicos. São encontrados tipicamente a nível do tecido conjuntivo, na superfície da pele e das mucosas, assim como na periferia dos vasos sanguíneos.

Na superfície dos mastócitos existem receptores de alta afinidade para o domínio Fc da IgE. A sua activação, num segundo contacto com um alergénio ou anticorpo anti-IgE, condiciona a desgranulação dos mastócitos. Entre as substâncias libertadas, encontra-se a histamina.

Assim como muitas outras células do sistema imunológico, os mastócitos expressam RVD.

A vitamina D foi mencionada como inibidora da libertação de histamina induzida por ionóforos em mastócitos periféricos, e como potenciadora da desgranulação de mastócitos de linhagem C57 mediada por IgE. (Baroni, Biffi et al., 2007) Trata-se de informação que abona a favor e contra uma influência tolerogénica destas células, quando sob o efeito da Vitamina D.

Existe um estudo que avalia a influência da Vitamina D no desenvolvimento dos mastócitos. Os autores verificaram que a $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ promove a apoptose e inibe a maturação de precursores de mastócitos derivados da medula óssea. A inibição da diferenciação dos mastócitos é dose-dependente e é observada em estádios intermédios do desenvolvimento destas células, identificada pela expressão de c-kit, FcεRI e da cadeia receptor-α da IL-3, e depende da expressão do RVD. Ainda no mesmo estudo, a análise histológica da densidade de mastócitos nos tecidos periféricos revela um aumento moderado na pele de ratinhos com deficiência em RVD. Esta informação pode ser utilizada no desenvolvimento de usos terapêuticos para os análogos da Vitamina D. (Baroni and Biffi, 2007)

Outro estudo concluiu que a exposição de mastócitos de ratinhos a $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induz a produção de IL-10 *in vitro*, e que a capacidade que os mastócitos têm de limitar a inflamação assim como de aumentar os níveis de IL-10, a nível dérmico, associado a uma exposição crónica de baixa dose de RUV-B, *in vivo*, depende pelo menos em parte na expressão de RVDs funcionais. (Biggs and Yu, 2010)

Eosinófilos

Os eosinófilos são células da linhagem mielóide, granulócitos, células pró-inflamatórias que medeiam parte da clínica das doenças alérgicas.

Os níveis séricos de Vitamina D aos 4 anos foram relacionados inversamente com a asma entre os 4 e os 8 anos (van Oeffelen, Bekkers et al. 2011) e com o aumento dos marcadores de alergia e contagem de eosinófilos. (Brehm, Celedon et al. 2009)

Linfócitos

Os linfócitos são classificados consoante a sua função, ultraestrutura e marcadores de superfície em: linfócitos T, linfócitos B e células NK.

Linfócitos T

Os linfócitos T são as células mais importantes da resposta imunitária adaptativa.

Após serem formados na medula óssea, adquirem imunocompetência – características morfológicas e funcionais típicas – a nível do timo.

Os Linfócitos T dividem-se em dois grupos celulares: T_H (linfócitos T auxiliares) e T_C (linfócitos T citotóxicos).

Os linfócitos T_H assistem os linfócitos B no reconhecimento de antígenos e no desencadeamento da resposta antígenoica. Foram identificados vários grupos de linfócitos T_H : T_{H0} (precursor dos restantes grupos), T_{H1} , T_{H2} , T_{H9} , T_{H17} , T_{H22} , T_{reg} e T_{fh} .

Uma doença conhecida por IPEX (poliendocrinopatia com desregulação imunitária ligada ao cromossoma X), associada à mutação no gene FoxP3 é caracterizada não apenas por autoimunidade mas também por atopia severa, manifestada através de alergias alimentares, dermatite atópica, hiper-IgE e eosinofilia, desde uma idade muito jovem. (Dimeloe, Nanzer et al. 2010) A mutação no gene FoxP3 em humanos leva à perda deste compartimento de células T.

Os linfócitos T_{H1} são importantes na activação de macrófagos e na produção de IgG, e tem um papel nas doenças autoimunes e no dano tecidual associado a doenças crónicas.

Em doentes com asma severa, encontra-se um aumento do nível de IFN- γ , sugerindo o envolvimento de respostas T_{H1} . (Randolph, Carruthers et al. 1999) A relação entre o status da vitamina D e o IFN- γ pode reflectir a importância desta citocina em potenciar a imunidade de tipo inato e reduzir deste modo o risco de infecção, de particular relevância num contexto de asma, como já foi referido anteriormente. (Ginde, Mansbach et al. 2009)

A subpopulação linfocitária T_{H17} é importante na inflamação neutrofílica e monocítica, e tem um papel importante na autoimunidade órgão-específica.

A $1\alpha,25(OH)_2D_3$ parece ter a capacidade de suprimir o desenvolvimento das células T_{H17} (Palmer, Lee et al. 2011), assim como as respostas citocínicas mediadas por estas e pelas células T_{H1} (Norval 2011), assim como de induzir a síntese de citocinas associadas a células T_{H2} (Boonstra, Barrat et al. 2001), o que contraria o que tem sido defendido relativamente ao papel tolerogénico da Vitamina D nas alergias, pois os linfócitos T_{H2} são importantes na activação de eosinófilos e de mastócitos, assim como na produção de IgE e na activação alternativa de macrófagos.

Os agonistas do RVD induzem a síntese de células T_{reg} (CD4+ CD25+ Foxp3+) (Mora, Iwata et al. 2008) assim como o seu desenvolvimento, a partir da estimulação pela $1\alpha,25(OH)2D3$, o que pode ocorrer directamente através da expressão do RVD por células T CD4+ ou através de células apresentadoras de antigénios.

As células T_{reg} têm a potencialidade de ser geradas *in vitro* e *in vivo*, fora do timo, com a especificidade antigénica desejada. Têm a capacidade de se tornar residentes, com células T efectoras, em nódulos linfáticos receptores de antigénios e/ou em locais de inflamação; de suprimir células efectoras, independentemente do seu estado de diferenciação e de suprimir células T efectoras vizinhas com qualquer especificidade antigénica. Ou seja, podem influenciar as doenças alérgicas não apenas na sua prevenção mas também ao longo de toda a sua evolução.

As células T_{reg} não possuem nenhum marcador de superfície celular próprio, no entanto o factor de transcrição Foxp3 tornou-se o marcador genético que caracteriza estas células.

Postula-se que a imunidade inata e as células T_{reg} tenham um papel no desenvolvimento de imunidade específica, alergia e asma no início da vida. (Schroder 2009)

A resposta imune inata ao nascimento e a proporção de células T que expressam CD25+, CD25+bright e FoxP3 estão relacionadas inversamente com o status pré-natal de Vitamina D. (Chi, Wildfire et al. 2011)

O suplemento de Vitamina D ou de análogos a indivíduos adultos aparentemente saudáveis (uma amostra de 50 pessoas com 31 ± 8 anos de idade) foi associado a um aumento percentual significativo de células T_{reg} , em circulação no sangue periférico. (Priehl, Pilz et al. 2010)

O estudo das células T_{reg} poderá vir a culminar no desenvolvimento de aplicações terapêuticas que poderão representar um avanço importante no sentido de melhorar a qualidade do tratamento das doenças alérgicas.

Linfócitos B

Os linfócitos B diferenciam-se na medula óssea. Após a sua estimulação por antígenos, estas células secretam anticorpos. São responsáveis pela resposta imunitária por anticorpos.

Alguns antígenos, como certos alimentos, pólen e ácaros podem induzir a formação de anticorpos IgE em indivíduos com predisposição atópica.

A Vitamina D foi associada à diminuição do desenvolvimento de plasmócitos, à diminuição da secreção de anticorpos e à diminuição da diferenciação em células B de memória. (Hart, Gorman et al. 2011)

Tanto a vitamina D (*in vitro*) como os seus análogos (*in vivo*) suprimem a IgE específica. (Hartmann, Heine et al. 2011) No entanto, níveis muito elevados de Vitamina D podem ser tão prejudiciais quanto níveis baixos desta vitamina e levar ao aumento dos níveis séricos totais de IgE. (Hypponen, Berry et al. 2009)

Células Natural Killer

As células NK representam o terceiro grande grupo de linfócitos. Trata-se de uma subpopulação linfocitária cujas funções passam pela lise, por citotoxicidade celular, de todas as células que têm um número insuficiente de antígenos HLA I na sua superfície membranar. Maioritariamente, afecta células tumorais e células infectadas por vírus. Podem produzir citocinas de modo semelhante a células T CD4⁺, em termos de diversidade, comparável com células T_{H1}, T_{H2}, T_{H17} e padrões em que haja predomínio de IL-10.

Da Vitamina D depende o desenvolvimento e actividade das células NK. (Walker and Modlin 2009)

Realizou-se um estudo em ratinhos com défice de células NK, em que se verificou que estes não desenvolveram asma. (Akbari et al., 2003)

A expressão de CD1d no timo KO para RVD está reduzida e como resultado estes timócitos apresentam um decréscimo da estimulação de células NKi (natural killer invariáveis). O RVD é necessário para a expressão normal de CD1d pelo timo e os resultados são de uma selecção e de apresentação de antígenos não óptimas pelas células NKi. Adicionalmente, as células NKi de ratinhos KO para RVD são imperfeitas intrinsecamente e têm uma expressão deficiente de T-bet. (Cantorna, Yu et al. 2008)

Por outro lado, dados relativos a células NKi, quando avaliados isoladamente, indicam que a Vitamina D tem uma relação directa com o agravamento fenotípico da asma. Na ausência de RVD, as células NKi apresentam uma resposta incompetente que resulta na incapacidade de desenvolvimento de hiperreactividade das vias aéreas. (Yu, Zhao et al. 2011)

Queratinócitos

O TGF- β estimula a expressão de CYP27B1 em queratinócitos, levando a um aumento dos níveis de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na pele, que, por sua vez, estimula a expressão de TLR, que, por si, leva a um aumento da sensibilidade dos ligandos do TLR2, o que conduz a um acréscimo do CYP27B1 na pele e estimulação da produção de LL-37. (Schauber, Dorschner et al. 2007) A LL-37 é necessária para a manutenção de uma normal permeabilidade de barreira. (Elias 2010)

Recentemente, um número adicional de células e mediadores têm sido implicados na resposta alérgica incluindo basófilos, células NKi, LPET (linfopoiétina tímica do estroma), IL-25 e IL-33. (Barnes 2008; Holgate and Polosa 2008) São possíveis alvos de estudo na investigação da influência que a Vitamina D possa ter sobre as doenças alérgicas.

IV.5. Fisiopatologia da Doença Alérgica e Vitamina D

Hiperreactividade das vias aéreas

A hiperreactividade é uma resposta por broncoconstrição a vários agentes alérgicos.

Níveis baixos de Vitamina D estão fortemente associados a aumento de hiperreactividade das vias aéreas. (Brehm, Celedon et al. 2009; Sutherland, Goleva et al. 2010)

Na ausência de RVD, as células NKi não são capazes de induzir células T_{H2} nem hiperreactividade das vias aéreas. Ratinhos com tendência para respostas imunitárias de tipo T_{H2}, muito susceptíveis à asma, do subgrupo KO para RVD e com défice em células NKi, não desenvolvem hiperreactividade das vias aéreas. (Yu, Zhao et al. 2011)

Função respiratória

A Vitamina D parece ser, de uma forma geral, importante na regulação da inflamação crónica do pulmão (Ginde, Mansbach et al. 2009): influencia a expressão génica em estudo por microarray de células musculares lisas brônquicas, com efeitos subsequentes sobre a remodelação, o crescimento e a sobrevivência celular, morfogénese e matriz extracelular (Bosse, Maghni et al. 2007), com repercussões sobre a função respiratória.

O *National Health and Nutrition Examination Survey* encontrou, em adultos, num estudo que contou com perto de 25000 pessoas, uma relação forte entre baixos níveis de Vitamina D e redução da capacidade funcional pulmonar. (Black and Scragg 2005)

IV.6. Expressão Clínica da Doença Alérgica e Vitamina D

Um estudo realizado em 966 crianças com menos de 16 anos, em Qatar, entre Outubro de 2009 e Julho de 2010 verificou que existe uma relação positiva entre a diminuição dos níveis de vitamina D e a exacerbação da doença alérgica. (Bener, Ehlayel et al. 2011)

Thorp, Goldner et al., por seu lado, demonstraram que doentes adultos, com urticária crónica, têm níveis de Vitamina D inferiores aos controlos. (Thorp, Goldner et al. 2010)

No entanto, existem estudos que apontam no sentido oposto, que defendem que o aumento dos níveis de Vitamina D está associado a um aumento da doença alérgica. Por exemplo, existe um estudo que defende que o aumento da concentração sérica de Vitamina D materna num período tardio da gravidez está associado a um aumento do risco de eczema em crianças com 9 meses de idade. (Gale, Robinson et al. 2008)

O consumo de elevada quantidade de Vitamina D no primeiro ano de vida foi associado a um aumento do risco de desenvolvimento de dermatite atópica aos 6 anos de idade. (Back, Blomquist et al. 2009)

Baixos níveis de Vitamina D também estão associados a aumento do risco de dermatite atópica em adultos obesos (Oren, Banerji et al. 2008), sendo esta conclusão contestada por vários estudos que defendem que as crianças, com níveis séricos de Vitamina D muito baixos, estão mais predispostas ao desenvolvimento de doença atópica. (Vassallo and Camargo 2010)

A asma é uma condição caracterizada por obstrução das vias aéreas, que varia, espontaneamente ou com tratamento, e pode tornar-se irreversível em alguns doentes crónicos. Esta obstrução das vias aéreas é acompanhada por redução do fluxo de ar, pieira e dispneia.

A deficiência em Vitamina D é comum entre as crianças norte-americanas com asma persistente leve a moderada e está associada a uma maior taxa de hospitalizações ou idas ao serviço de urgências, devido ao aumento da probabilidade de crises mais severas, mesmo após ajustamento a várias potenciais variáveis de confundimento.

Os níveis séricos de Vitamina D aos 4 anos foram associados inversamente a asma entre os 4 e os 8 anos (van Oeffelen, Bekkers et al. 2011), assim como a marcadores de alergia e de severidade de asma. (Brehm, Celedon et al. 2009)

As crianças cuja mãe consumiu 4.309µg de Vitamina D diariamente, durante a gravidez, têm um menor risco de desenvolver pieira e eczema. (Miyake, Sasaki et al. 2010)

A Vitamina D é um factor protector contra a pieira e é-o através de um mecanismo não dependente da diminuição dos níveis de IgE. (Keet, McCormack et al. 2011)

A associação de Vitamina D e pieira é similar para indivíduos asmáticos e não asmáticos.

Adicionalmente à idade, existe uma provável influência na associação entre os níveis séricos de Vitamina D e pieira frequente por atopia, e baixos níveis de IgE. Em suma, os autores apontam para um efeito protector da Vitamina D contra a pieira e exacerbações de asma. (Keet, McCormack et al. 2011) No entanto, há que se ter em conta que a pieira é uma plataforma frágil para inferir associações causais relativamente à asma. (Camargo, Ingham et al. 2011) Neste estudo, a relação inferida parece dever-se à influência da Vitamina D sobre as infecções.

Os níveis séricos de Vitamina D foram inversamente associados à asma. A associação foi mais forte em indivíduos não atópicos e com mais de 50 anos, sugerindo que a Vitamina D possa modificar o risco de alergia por vários mecanismos. (Keet, McCormack et al. 2011)

IV.7. A acção terapêutica da Vitamina D na Doença Alérgica

É possível que pessoas com diferentes perfis de risco necessitem de diferentes estratégias preventivas. (Arshad 2005) E as estratégias interventivas também dependem da história natural da doença e da idade do indivíduo.

A asma é uma importante causa de internamento hospitalar e de sofrimento a vários níveis, por vezes diário e repetido, extensível às famílias e grupos de pertença do doente, inserindo restrições à sua actividade normal e, portanto, à sua qualidade de vida.

Em adultos com asma persistente, níveis reduzidos de Vitamina D são associados a uma função pulmonar comprometida, com redução da resposta aos glucocorticóides. (Sutherland,

Goleva et al. 2010) Efectivamente, existe evidência *in vitro* sugestiva de função estimuladora da Vitamina D sobre a actividade dos esteróides, em casos de asma refractária. A Vitamina D facilita a activação do receptor de glucocorticóides pela dexametasona. (Dimeloe, Nanzer et al. 2010)

Mesmo nos doentes que já estivessem a tomar esteróides inalados e apesar de ainda não se perceber as vias pelas quais a Vitamina D medeia a redução das exacerbações asmáticas, a insuficiência em Vitamina D aumenta o risco de exacerbações severas. (Brehm, Schuemann et al. 2010). (Ginde, Mansbach et al. 2009)

A IL-10, cuja síntese é estimulada pela Vitamina D, aumenta a expressão do receptor glucocorticóide pelas células T CD4+. (Xystrakis, Kusumakar et al. 2006) Indivíduos com níveis de IL-10 mais baixos sofrem de formas de asma mais agressivas (Hawrylowicz and O'Garra 2005).

Concluindo, suplementos de Vitamina D, em doentes com um défice sérico desta vitamina, ajudam na prevenção do desenvolvimento de asma, reduzem a perda de qualidade de vida e o risco em doentes com asma, assim como aumentam a resposta clínica aos esteróides. (Ginde, Mansbach et al. 2009)

Actualmente, a maior parte da terapêutica da dermatite atópica dirige-se à inflamação mediada por T_H2 e/ou ao prurido. Uma terapêutica de “reparação de barreira”, no qual a vitamina D possa exercer um papel, contribuindo para a síntese de LL-37, também é benéfica. (Elias 2010)

V. Necessidade de estudos clínicos controlados e randomizados da relação da Vitamina D com a Doença Alérgica

Tanto baixos como elevados níveis de Vitamina D foram associados ao agravamento da doença alérgica e é possível que a deficiência em Vitamina D possa ser uma consequência da patogénese da doença (Hart, Gorman et al. 2011), pelo menos parcialmente.

Porque é que precisamos de ECCRs (ensaios clínicos controlados e randomizados) para provar os benefícios da Vitamina D, se os dados obtidos a partir de estudos cohort parecem ser tão convincentes? Primeiro, a evidência recente relativamente a outros micronutrientes, como as vitaminas A, B, C e E, mostrou que as associações entre status nutricional e risco de cancro e doenças cardiovasculares depreendidas a partir de estudos observacionais não foram confirmadas por ECCRs. Verificou-se que a suplementação em doses elevadas aumentava a mortalidade.

Em segundo lugar, o principal objectivo da investigação da Vitamina D, caso esta seja mesmo benéfica, é o de criar programas no sentido de aumentar os níveis de Vitamina D na população. (Bjelakovic, Nikolova et al. 2008; Byers 2010)

A realização de ECCRs por um período de tempo considerável de estudo, com doses superiores às recomendadas, é útil para esclarecer os efeitos efectivos da Vitamina D e para compreender qual a sua dose óptima.

Quando se realizarem ECCRs para estudo entre a Vitamina D e alergia, deverá ter-se em conta a idade, os grupos étnicos, o grande condicionamento genético da resposta à suplementação e do metabolismo da Vitamina D. (Wang, Zhang et al. 2010)

Outras variáveis de confundimento relevantes para estabelecer o nível ideal de Vitamina D e que devem ser controlados são a estação do ano em que são realizados os estudos, status basais de Vitamina D, índice de massa corporal, presença de doenças concomitantes e cumprimento do que é pedido no estudo.

Em geral, as unidades de Vitamina D não são apresentadas de modo consistente: ora se usa ng/L como nmol/L. E, uma vez que existem vários métodos analíticos para doseamento de 25(OH)D₃, os resultados diferem de método analítico, dentro da metodologia do mesmo método analítico e de laboratórios que usam o mesmo método. Estas discrepâncias conduzem a um controlo insuficiente da qualidade dos ensaios. A disponibilidade de métodos e material padronizado de referência para o doseamento de 25(OH)D₃ melhorará esta situação.

Foram iniciados 2 ECCRs em que se está a utilizar grandes doses de vitamina D. São eles: o estudo US VITAL, que está a recrutar 20.000 adultos para determinar se 50µg de vitamina D₃ por dia tem influência na prevenção do cancro e de doenças cardiovasculares, e o estudo VIDA, da Nova Zelândia, que está a recrutar 5100 adultos para determinar se 2.5mg de vitamina D₃/mês previne as doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e fracturas não vertebrais. (Scragg 2011)

Está a ser realizado, com o apoio do US NIH um ECCR para tentar compreender a associação entre o suplemento materno (4000UI/dia) e a presença de asma nas crianças. Espera-se que os resultados deste estudo venham a ser divulgados em Junho de 2014.

VI. Comentário Final

Dos estudos que avaliaram a existência de uma relação entre a doença alérgica e a vitamina D, alguns defendem uma relação directa entre baixos níveis de Vitamina D e alergia enquanto que outros defendem o inverso.

A interferência da Vitamina D nas doenças alérgicas ainda não é clara, mas em geral, a pode afirmar-se que a Vitamina D tem uma influência favorável sobre a doença alérgica, diminuindo as manifestações clínicas e beneficiando em termos terapêuticos.

A relação entre níveis de Vitamina D e doença alérgica aparentemente não é linear podendo ser o resultado de mecanismos diversos que actuem concomitantemente. Na verdade, de forma convergente ou antagónica.

Na verdade, existem variáveis de confundimento que, se não consideradas, podem enviesar conclusões. Por exemplo, a asma e a deficiência em Vitamina D partilham factores de risco, nomeadamente, o estilo de vida ocidental, urbanizado, a etnia, foto-fenótipo e obesidade. (Van Belle, Gysemans et al. 2011) Sublinhe-se, a propósito, que existe um efeito imunossupressor da RUV que pode ter sido interpretado como sendo da responsabilidade da Vitamina D.

São necessários mais estudos que permitam chegar a um grau de evidência mais elevado e que possibilite, desse modo, que a relação “Vitamina D e Doença Alérgica” seja transposta para um nível mais prático, na esfera clínica.

VII. Referências Bibliográficas

Adorini, L., G. Penna, et al. (2003). "Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases." J Cell Biochem 88(2): 227-233.

Ahn, J., K. Yu, et al. (2010). "Genome-wide association study of circulating vitamin D levels." Hum Mol Genet 19(13): 2739-2745.

Akbaroi O., P. Stock et al. (2003). "Role of regulatory T cells in allergy and asthma." Curr Opin Immunol. 15(6): 627-33.

Algert, C. S., J. R. Bowen, et al. (2011). "Pregnancy exposures and risk of childhood asthma admission in a population birth cohort." Pediatr Allergy Immunol 22(8): 836-842.

Andersson, M., A. Bjerg, et al. (2010). "The clinical expression of asthma in schoolchildren has changed between 1996 and 2006." Pediatr Allergy Immunol 21(5): 859-866.

Arshad, S. H. (2005). "Primary prevention of asthma and allergy." J Allergy Clin Immunol 116(1): 3-14; quiz 15.

Arshad, S. H., R. J. Kurukulaaratchy, et al. (2005). "Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age." Chest 127(2): 502-508.

Arvold, D. S., M. J. Odean, et al. (2009). "Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial." Endocr Pract 15(3): 203-212.

Ascherio, A., K. L. Munger, et al. (2010). "Vitamin D and multiple sclerosis." Lancet Neurol 9(6): 599-612.

Autier, P. and S. Gandini (2007). "Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials." Arch Intern Med 167(16): 1730-1737.

Back, O., H. K. Blomquist, et al. (2009). "Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy?" Acta Derm Venereol 89(1): 28-32.

Baeke, F., C. Gysemans, et al. (2010). "Vitamin D insufficiency: implications for the immune system." Pediatr Nephrol 25(9): 1597-1606.

Barnes, P. J. (2008). "Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease." Nat Rev Immunol 8(3): 183-192.

Baroni E., M. Biffi et al. (2007). "VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D₃." Journal of Leukocyte Biology 81: 250-262.

Beard, J. A., A. Bearden, et al. (2011). "Vitamin D and the antiviral state." J Clin Virol 50(3): 194-200.

Belderbos, M. E., M. L. Houben, et al. (2011). "Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis." Pediatrics 127(6): e1513-1520.

Bener, A., M. S. Ehlayel, et al. (2011). "Vitamin D Deficiency as a Strong Predictor of Asthma in Children." Int Arch Allergy Immunol 157(2): 168-175.

Biggs L., C. Yu et al. (2010). "Evidence that vitamin D₃ promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB-induced skin pathology in mice." J Exp Med 207(3): 455-463.

Bischoff-Ferrari, H. A., B. Dawson-Hughes, et al. (2007). "Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials." Am J Clin Nutr 86(6): 1780-1790.

Bischoff-Ferrari, H. A., W. C. Willett, et al. (2009). "Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials." Arch Intern Med 169(6): 551-561.

Bjelakovic, G., D. Nikolova, et al. (2008). "Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases." Cochrane Database Syst Rev(2): CD007176.

Black, P. N. and R. Scragg (2005). "Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey." Chest 128(6): 3792-3798.

Boonstra, A., F. J. Barrat, et al. (2001). "1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells." J Immunol 167(9): 4974-4980.

Bosse, Y., K. Maghni, et al. (2007). "1alpha,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes." Physiol Genomics 29(2): 161-168.

Bouillon, R., G. Carmeliet, et al. (2008). "Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice." Endocr Rev 29(6): 726-776.

Brehm, J. M., J. C. Celedon, et al. (2009). "Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica." Am J Respir Crit Care Med 179(9): 765-771.

Brehm, J. M., B. Schuemann, et al. (2010). "Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study." J Allergy Clin Immunol 126(1): 52-58 e55.

Bruce, D., J. H. Ooi, et al. (2010). "Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse." Exp Biol Med (Maywood) 235(8): 921-927.

Bruno, G., P. G. Giampietro, et al. (1996). "[Results of a multicentric study for the prevention of atopic allergy. 48 months of follow up]." Minerva Pediatr 48(10): 413-419.

Bush, R. K., J. M. Portnoy et al. (2006). "The medical effects of mold exposure." J Allergy Clin Immunol 117(2): 326-33.

Byers, T. (2010). "Anticancer vitamins du Jour--The ABCED's so far." Am J Epidemiol 172(1): 1-3.

Camargo, C. A., Jr., T. Ingham, et al. (2011). "Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma." Pediatrics 127(1): e180-187.

Cantorna M. T., D. A. Hullett, et al. (1998). "1,25-dihydroxyvitamin D3 prolongs graft survival without compromising host resistance to infection or bone mineral density." Transplantation 66(7):828-31.

Cantorna, M. T., S. Yu, et al. (2008). "The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity." Mol Aspects Med 29(6): 369-375.

Chi, A., J. Wildfire, et al. (2011). "Umbilical cord plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and immune function at birth: the Urban Environment and Childhood Asthma study." Clin Exp Allergy 41(6): 842-850.

Dimeloe, S., A. Nanzer, et al. (2010). "Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D." J Steroid Biochem Mol Biol 120(2-3): 86-95.

Elias, P. M. (2010). "Therapeutic Implications of a Barrier-based Pathogenesis of Atopic Dermatitis." Ann Dermatol 22(3): 245-254.

Finotto, S. (2008). "T-cell regulation in asthmatic diseases." Chem Immunol Allergy 94: 83-92.

Fukunaga, A., N. M. Khaskhely, et al. (2010). "Langerhans cells serve as immunoregulatory cells by activating NKT cells." J Immunol 185(8): 4633-4640.

Gale, C. R., S. M. Robinson, et al. (2008). "Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes." Eur J Clin Nutr 62(1): 68-77.

Ghoreishi, M., P. Bach, et al. (2009). "Expansion of antigen-specific regulatory T cells with the topical vitamin d analog calcipotriol." J Immunol 182(10): 6071-6078.

Ginde, A. A., J. M. Mansbach, et al. (2009). "Vitamin D, respiratory infections, and asthma." Curr Allergy Asthma Rep 9(1): 81-87.

Ginde, A. A., A. F. Sullivan, et al. (2010). "Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States." Am J Obstet Gynecol 202(5): 436 e431-438.

Gordon, A., O. Ortega, et al. (2009). "Prevalence and seasonality of influenza-like illness in children, Nicaragua, 2005-2007." Emerg Infect Dis 15(3): 408-414.

Hammad, H. and B. N. Lambrecht (2008). "Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma." Nat Rev Immunol 8(3): 193-204.

Hart, P. H., S. Gorman, et al. (2011). "Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D?" Nat Rev Immunol 11(9): 584-596.

Hartmann, B., G. Heine, et al. (2011). "Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response." Allergy 66(4): 540-548.

Harvey, L., T. H. Burne, et al. (2010). "Developmental vitamin D3 deficiency induces alterations in immune organ morphology and function in adult offspring." J Steroid Biochem Mol Biol 121(1-2): 239-242.

Hawrylowicz, C. M. and A. O'Garra (2005). "Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma." Nat Rev Immunol 5(4): 271-283.

Heaney, R. P., K. M. Davies, et al. (2003). "Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol." Am J Clin Nutr 77(1): 204-210.

Hess, A. F. U., L. J. (1921). "The cure of infantile rickets by artificial light and by sunlight." Proc Soc Exp Biol Med(18): 298.

Hill D. J., C. S. Hosking et al. (2008). "Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study" Clin Exp Allergy 38: 161-168.

Holgate, S. T. and R. Polosa (2008). "Treatment strategies for allergy and asthma." Nat Rev Immunol 8(3): 218-230.

Holloway, J. A., J. O. Warner, et al. (2000). "Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood." Lancet 356(9245): 1900-1902.

Hopkins, F. G. (1906). "The analyst and the medical man." Analyst(31): 385-404.

Hughes, A. M., R. M. Lucas, et al. (2011). "The role of latitude, ultraviolet radiation exposure and vitamin D in childhood asthma and hayfever: an Australian multicenter study." Pediatr Allergy Immunol 22(3): 327-333.

Hyponen, E., D. J. Berry, et al. (2009). "Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship." Allergy 64(4): 613-620.

Hyponen, E., U. Sovio, et al. (2004). "Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966." Ann N Y Acad Sci 1037: 84-95.

Izaks, G. J. (2007). "Fracture prevention with vitamin D supplementation: considering the inconsistent results." BMC Musculoskelet Disord 8: 26.

Jorde, R., M. Sneve, et al. (2008). "Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial." J Intern Med 264(6): 599-609.

Kamen, D. L. and V. Tangpricha (2010). "Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity." J Mol Med (Berl) 88(5): 441-450.

Kavathia, D., J. D. Buckley, et al. (2010). "Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis." Respir Med 104(4): 564-570.

Keet, C. A., M. C. McCormack, et al. (2011). "Age- and atopy-dependent effects of vitamin D on wheeze and asthma." J Allergy Clin Immunol 128(2): 414-416 e415.

Khoo A. L., L. Y. Chai et al. (2011). "1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates cytokine production induced by *Candida albicans*: impact of seasonal variation of immune responses." J Infect Dis 203(1): 122-30.

Klionsky, D. J. and S. D. Emr (2000). "Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation." Science 290(5497): 1717-1721.

Krutzik, S. R., M. Hewison, et al. (2008). "IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway." J Immunol 181(10): 7115-7120.

Kull, I., A. Bergstrom, et al. (2006). "Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood." J Allergy Clin Immunol 118(6): 1299-1304.

Kusunoki, T., K. Asai, et al. (1999). "Month of birth and prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren: dry skin in early infancy as a possible etiologic factor." J Allergy Clin Immunol 103(6): 1148-1152.

Levine, B. and V. Deretic (2007). "Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity." Nat Rev Immunol 7(10): 767-777.

Leynaert, B., C. Neukirch, et al. (2001). "Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood?" Am J Respir Crit Care Med 164(10 Pt 1): 1829-1834.

Liu, P. T., S. Stenger, et al. (2006). "Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response." Science 311(5768): 1770-1773.

Mansbach, J. M., A. A. Ginde, et al. (2009). "Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D?" Pediatrics 124(5): 1404-1410.

Martins, D., M. Wolf, et al. (2007). "Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey." Arch Intern Med 167(11): 1159-1165.

Maxmen, A. (2011). "Nutrition advice: the vitamin D-lemma." Nature 475(7354): 23-25.

McGrath, J., K. Saari, et al. (2004). "Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study." Schizophr Res 67(2-3): 237-245.

Melkild, I., E. C. Groeng, et al. (2002). "Maternal allergen immunization during pregnancy in a mouse model reduces adult allergy-related antibody responses in the offspring." Clin Exp Allergy 32(9): 1370-1376.

Milovanovic, M., G. Heine et al. (2010). "VitaminD recetor binds to the ϵ germline gene promoter and exhibits transrepressive activity." J Allergy Clin Immunol 126(5): 1016-23, 1023.e1-4.

Miyake, Y., S. Sasaki, et al. (2010). "Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants." Eur Respir J 35(6): 1228-1234.

Mora, J. R., M. Iwata, et al. (2008). "Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage." Nat Rev Immunol 8(9): 685-698.

Mullins, R. J. and C. A. Camargo, Jr. (2011). "Shining a light on vitamin D and its impact on the developing immune system." Clin Exp Allergy 41(6): 766-768.

Mullins, R. J., S. Clark, et al. (2010). "Regional variation in infant hypoallergenic formula prescriptions in Australia." *Pediatr Allergy Immunol* 21(2 Pt 2): e413-420.

Munger, K. L., L. I. Levin, et al. (2006). "Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis." *JAMA* 296(23): 2832-2838.

Norval, M. (2011). "The challenges of UV-induced immunomodulation for children's health." *Prog Biophys Mol Biol* 107(3): 323-332.

Oddy, W. H., J. K. Peat, et al. (2002). "Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood." *J Allergy Clin Immunol* 110(1): 65-67.

Oren, E., A. Banerji, et al. (2008). "Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency." *J Allergy Clin Immunol* 121(2): 533-534.

Palmer, M. T., Y. K. Lee, et al. (2011). "Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells." *J Biol Chem* 286(2): 997-1004.

Penna, G. and L. Adorini (2000). "1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation." *J Immunol* 164(5): 2405-2411.

Penna, G., S. Amuchastegui, et al. (2007). "1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells." *J Immunol* 178(1): 145-153.

Phipatanakul, W., J. C. Celedon, et al. (2004). "Endotoxin exposure and eczema in the first year of life." Pediatrics 114(1): 13-18.

Priehl, B., S. Pilz, et al. (2010). "Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune diseases?" Isr Med Assoc J 12(3): 136-139.

Randolph, D. A., C. J. Carruthers, et al. (1999). "Modulation of airway inflammation by passive transfer of allergen-specific Th1 and Th2 cells in a mouse model of asthma." J Immunol 162(4): 2375-2383.

Rosenheim, O. W., T. A. (1926). "Further observations on the photo-chemical formation of vitamin D." J Soc Chem Ind 45: 932.

Rothers, J., A. L. Wright, et al. (2011). "Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona." J Allergy Clin Immunol 128(5): 1093-1099 e1091-1095.

Schauber, J., R. A. Dorschner, et al. (2007). "Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism." J Clin Invest 117(3): 803-811.

Schiessl, B., B. Zemmann, et al. (2003). "Importance of early allergen contact for the development of a sustained immunoglobulin E response in a dog model." Int Arch Allergy Immunol 130(2): 125-134.

Schroder, N. W. (2009). "The role of innate immunity in the pathogenesis of asthma." Curr Opin Allergy Clin Immunol 9(1): 38-43.

Scragg, R. (2011). "Vitamin D and public health: an overview of recent research on common diseases and mortality in adulthood." Public Health Nutr 14(9): 1515-1532.

Shroff R, C. Knott, et al. (2010). "The virtues of vitamin D - but how much is too much?" Pediatr Nephrol 25: 1607-1620.

Sigmundsdottir, H., J. Pan, et al. (2007). "DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27." Nat Immunol 8(3): 285-293.

Strid, J., J. Hourihane, et al. (2005). "Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization." Clin Exp Allergy 35(6): 757-766.

Sutherland, E. R., E. Goleva, et al. (2010). "Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma." Am J Respir Crit Care Med 181(7): 699-704.

Szepfalusi, Z., J. Pichler, et al. (2000). "Transplacental priming of the human immune system with environmental allergens can occur early in gestation." J Allergy Clin Immunol 106(3): 530-536.

Tan, B. B., D. Weald, et al. (1996). "Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis." Lancet 347(8993): 15-18.

Thorp, W. A., W. Goldner, et al. (2010). "Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria." J Allergy Clin Immunol 126(2): 413; author reply 413-414.

Urashima, M., T. Segawa, et al. (2010). "Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren." Am J Clin Nutr 91(5): 1255-1260.

Van Belle, T. L., C. Gysemans, et al. (2011). "Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: a vital player?" Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25(4): 617-632.

van Oeffelen, A. A., M. B. Bekkers, et al. (2011). "Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study." Pediatr Allergy Immunol 22(8): 784-793.

van Schoor, N. M. and P. Lips (2011). "Worldwide vitamin D status." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25(4): 671-680.

Vassallo, M. F., A. Banerji, et al. (2010). "Season of birth and food allergy in children." Ann Allergy Asthma Immunol 104(4): 307-313.

Vassallo, M. F. and C. A. Camargo, Jr. (2010). "Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children." J Allergy Clin Immunol 126(2): 217-222.

Walker, V. P. and R. L. Modlin (2009). "The vitamin D connection to pediatric infections and immune function." *Pediatr Res* 65(5 Pt 2): 106R-113R.

Wang, T. J., F. Zhang, et al. (2010). "Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study." *Lancet* 376(9736): 180-188.

Wang, T. T., B. Dabbas, et al. (2010). "Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease." *J Biol Chem* 285(4): 2227-2231.

Wjst, M. (2009). "Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic." *Allergy Asthma Clin Immunol* 5(1): 8.

Wjst, M., S. Dharmage, et al. (2005). "Latitude, birth date, and allergy." *PLoS Med* 2(10): e294.

Xu, B., J. Pekkanen, et al. (1999). "Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring." *Int J Epidemiol* 28(4): 723-727.

Xystrakis, E., S. Kusumakar, et al. (2006). "Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients." *J Clin Invest* 116(1): 146-155.

Yin, L., N. Grandi, et al. (2009). "Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk." *Aliment Pharmacol Ther* 30(2): 113-125.

Yu, S., J. Zhao, et al. (2011). "Invariant NKT cell defects in vitamin d recetor knockout mice prevents experimental lung inflammation." J Immunol 187(9): 4907-4912.

Zipitis, C. S. and A. K. Akobeng (2008). "Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis." Arch Dis Child 93(6): 512-517.