



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARCELA DE LIMA VIDAL

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A GRAVIDADE
DA PSORÍASE**

Recife
2019

MARCELA DE LIMA VIDAL

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A GRAVIDADE
DA PSORÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Medicina Clínica.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Cláudia Diniz Lopes Marques

Recife

2019

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

V648a Vidal, Marcela de Lima
Associação entre os níveis séricos de vitamina D e a gravidade da psoríase/ Marcela de Lima Vidal. – 2019.
93 f.: il.

Orientadora: Cláudia Diniz Lopes Marques.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Psoríase. 2. Vitamina D. 3. Síndrome metabólica. I. Marques, Cláudia Diniz Lopes (Orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2019-130)

MARCELA DE LIMA VIDAL

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A GRAVIDADE
DA PSORÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 28 / 01 / 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Cláudia Diniz Lopes Marques (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Emmanuelle Tenório A. G. B. de Barros e Silva (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Angela Cristina Rapela de Medeiros (Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco

Dr^a. Aline Ranzolin (Examinador Externo)
Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco

A todos os pacientes que convivem bravamente com a psoríase, doença que tanto compromete a sua qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Esse estudo não seria possível sem o auxílio de Suêdja Ribeiro e Wileen Oliveira, que com a anuência de Francisco Galvão e Guilherme Canejo, me ajudaram na coleta dos dados. Sou muito grata às minhas colegas de trabalho, dermatologistas da UPAE de Caruaru que me encaminharam os pacientes: Leila e Lívia Mota, Daniele Lins, Nara Cabral, Manuela Resende.

Agradeço a Dra. Aldejane Gurgel por ter despertado em mim o interesse pela psoríase e à Dra. Silvana Cavalcanti, que além de ser um exemplo de profissionalismo e humanismo, contribuiu para a construção de minha dissertação.

Contei com o incentivo, paciência e organização de Dra. Luciana Trindade ao fazer críticas extremamente construtivas ao meu trabalho, e através dela encontrei fôlego suficiente para concluí-lo.

Não posso deixar de mencionar que agradeço aos meus familiares e pais pela compreensão pelas vezes que precisei estar ausente para me dedicar a este projeto.

RESUMO

A psoríase é uma doença autoimune, crônica, que causa com placas eritematosas descamativas disseminadas na pele. O papel da vitamina D, além do que já é conhecido para o sistema musculoesquelético, vêm sendo discutido, porém a influência deste hormônio na patogênese de doenças autoimunes, como a psoríase, ainda é desconhecida. Evidências apontam que os níveis de vitamina D seriam inferiores em pacientes portadores de psoríase em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, estes níveis seriam ainda mais baixos em pacientes com doença mais grave. No entanto, existem controvérsias na literatura sobre estes resultados. O objetivo do presente estudo foi verificar se existe associação entre a gravidade da psoríase e os níveis de vitamina D, bem como comparar estes níveis entre pacientes com psoríase e sem a doença. Avaliamos ainda se existe associação entre aspectos relacionados à síndrome metabólica e a presença e gravidade da psoríase. Foi realizado um estudo de corte transversal, onde foram incluídos 60 voluntários com psoríase (grupo psoríase – GP) e 37 indivíduos sem a doença (grupo de comparação – GC), selecionados a partir dos pacientes atendidos no ambulatório de dermatologia da Unidade Pernambucana de Atenção Especializada – UPAE (Caruaru-PE, Brasil) no período de agosto de 2015 a junho 2017. Todos os sujeitos da pesquisa foram avaliados segundo dados clínicos (idade, sexo, fototipo, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, índice de exposição solar), laboratoriais relativos a síndrome metabólica (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, glicemia de jejum) e dosagem de 25-OH-vitamina D (consideramos normais níveis superiores a 30ng/ml). Os pacientes com psoríase foram ainda avaliados quanto a gravidade da doença pelo *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) e quanto a outros aspectos relativos à doença (duração e uso de tratamento tópico), os pacientes com PASI maior que 10 foram classificados como doença moderada-grave. A análise de dados foi realizada nos *Softwares* STATA/SE 12.0 e Excel 2010. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança. Para comparação dos dois grupos por variáveis numéricas utilizou-se os testes t Student e Mann-Whitney. Na análise de variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou Exato de Fisher. Para testar correlação entre os níveis de vitamina D e as demais variáveis numéricas foi utilizado o teste de

Correlação de Pearson. Não houve diferença estatística entre os níveis de vitamina D e a frequência de vitamina D<30ng/ml entre o GP e o GC. Apesar de não observarmos diferença entre as médias de vitamina D no GP, quando comparada doença leve com moderada-grave, observamos que os pacientes com doença moderada-grave, apresentavam mais frequentemente níveis de vitamina D<30ng/ml e exposição solar menor. Os parâmetros relacionados à síndrome metabólica não diferiram entre o GP e o GC, porém o índice de massa corporal e circunferência abdominal foram mais altos em pacientes com psoríase mais grave.

Palavras-chave: Psoríase. Vitamina D. Síndrome metabólica.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, autoimmune disease that causes erythema scaly disseminated plates on the skin. The role of vitamin D, extending what is known about the musculoskeletal system, has been currently discussed. However, the influence of this hormone in the pathogenesis of autoimmune diseases, such as psoriasis, is still unknown. Some authors suggest that levels of vitamin D are lower in patients with psoriasis in comparison with healthy individuals, and that furthermore, these levels would be lower in patients with more severe disease. The literature, however, is not uniform about this issue. This study aims to evaluate the association between psoriasis severity and vitamin D levels as well as to compare serum levels of vitamin D in psoriasis patients with a group without the disease. We also evaluated if there is an association between aspects related to metabolic syndrome and the presence and severity of psoriasis. It is a cross-sectional study where we recruited 60 patients with psoriasis and 37 patients with other skin illnesses at the outpatient clinic of the dermatology at Unidade Pernambucana de Atenção Especializada – UPAE (Caruaru, Brazil) in the period from August 2015 to June 2017. All the subjects of the survey were evaluated according to clinical data (age, sex, phototype, body mass index, abdominal circumference and sunlight exposure), laboratorial data related to metabolic syndrome (total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, fasting blood glucose) and dosage of 25-OH-vitamin D. Psoriasis patients were also assessed for disease severity by Psoriasis Area Severity Index (PASI) and for other aspects of the disease (duration and use of topical treatments). Patients with PASI greater than 10 were classified as moderate-severe disease. The statistical analysis was performed in the Software STATA/SE 12.0 and Excel 2010. All tests were applied with 95% confidence. For numeric variables, to compare both groups, we used the t-Student and Mann-Whitney tests. In the analysis of categorical variables, we used the Chi-Square or Fisher's Exact tests. To test the correlation between vitamin D levels and other numeric variables the Pearson Correlation. There was no statistical difference in vitamin D levels and the frequency of vitamin D lower than 30 ng/ml between patients with and without psoriasis. Although we didn't find difference in the mean vitamin D between patients with mild disease and moderate-severe, we observed that patients with more severe illness had more often levels of vitamin D

lower than 30 ng/ml and had lower sun exposure. The parameters related to the metabolic syndrome did not differ between patients with psoriasis and other skin disease, but the body mass index and abdominal circumference were higher in patients with more severe psoriasis.

Keywords: Psoriasis. Vitamin D. Metabolic syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Definição e categorização das variáveis do estudo.....	37
Figura 1 –	Fluxograma de seleção da amostra.....	40
Gráfico 1 –	Correlação positiva entre PASI e PCR.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características demográficas, clínicas e laboratoriais do Grupo Psoríase (GP) e do Grupo de Comparação (GC).....	42
Tabela 2 –	Características demográficas, clínicas e laboratoriais do GP (n=60), categorizadas quanto à gravidade pelo instrumento PASI	44
Tabela 3 –	Distribuição de frequência de deficiência e insuficiência de 25(OH)D no Grupo Psoríase (GP) e no Grupo de Comparação (GC)	45
Tabela 4 –	Distribuição de frequência das variáveis clínicas estudadas entre os diferentes níveis de 25(OH)D.....	46
Tabela 5 –	Distribuição de frequência das variáveis laboratoriais estudadas entre os diferentes níveis de 25(OH)D.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH)₂D₃	1,25-diidroxi-vitamina D ₃
25(OH)D	25-OH-vitamina D
25(OH)D₃	25-hidroxi-vitamina D ₃
AIM2	Proteína Absent in Melanoma 2
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CASPAR	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>
CD	Células Dendríticas
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2 (SM)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
e cols.	e colaboradores
ELAM	Moléculas de Adesão Endotelial
et al.	e outros
GJ	Glicemia de Jejum
GC	Grupo de Comparação
GP	Grupo Psoríase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	<i>High Density Protein</i> , Lipoproteína de Alta Densidade
ICAM	Moléculas de Adesão Intercelular
IFN-γ	Interferon Gama
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal

IS	Índice Solar
Kg	Quilogramas
L	Litro
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> , Lipoproteína de Baixa Densidade
M	Metro
Mg	Miligramas
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
Ng	Nanogramas
Nmol	Nanomol
PASE	<i>Psoriatic Arthritis Screening Evaluation</i>
PASI	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PCR	Proteína-C-Reativa
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PSOR	<i>Psoriasis Susceptibility</i>
PTH	Paratormônio
SM	Síndrome Metabólica
Th	T helper
TNF-α	<i>Tumoral Necrosis Factor Alpha</i> , Fator de Necrose Tumoral Alfa
ToPAS	<i>Toronto Psoriatic Arthritis Screen</i>
UI	Unidade internacional
UPAE	Unidade Pernambucana de Atenção Especializada
VDR	receptores de vitamina D
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1	A PSORÍASE COMO DOENÇA MULTISSISTÊMICA	20
3.2	A VITAMINA D.....	22
3.3	A VITAMINA D E SUAS FUNÇÕES EXTRAESQUELÉTICAS.....	24
3.4	A VITAMINA D E O SISTEMA IMUNE	26
3.5	A VITAMINA D E AS DOENÇAS DERMATOLÓGICAS	29
3.6	A VITAMINA D E A PSORÍASE.....	30
4	MÉTODO	35
4.1	TIPO, PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO.....	35
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	35
4.2.1	Critérios de inclusão grupo psoríase (GP):.....	35
4.2.2	Critérios de inclusão grupo de comparação (GC).....	35
4.2.3	Critérios de exclusão	35
4.3	CÁLCULO DA AMOSTRA.....	36
4.4	AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	36
4.4.1	Definição e categorização das variáveis do estudo	37
4.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	38
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5	RESULTADOS	40
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÕES	54

REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICE A – FICHA CLÍNICA	67
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	68
ANEXO A – CÁLCULO DO CRITÉRIO DE GRAVIDADE <i>PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX</i> (PASI)	70
ANEXO B – CÁLCULO DO ÍNDICE SOLAR	72
ANEXO C – CLASSIFICAÇÃO DOS FOTOTIPOS DE PELE SEGUNDO FITZPATRICK	73
ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	74
ANEXO E – ARTIGO ORIGINAL: PSORÍASE MODERADA-GRAVE É ASSOCIADA A NÍVEIS BAIXOS DE VITAMINA D.....	77

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se atualmente que existem receptores para 25(OH)D em diversos tecidos, além do sistema musculoesquelético. Esse conhecimento originou debate sobre o papel deste hormônio em funções que vão além do que é bem estabelecido para o metabolismo ósseo.

O tema que aborda a relação entre os níveis de 25(OH)D e a psoríase ainda é controverso. A literatura também não é uniforme quanto a associação entre gravidade da doença e os níveis de vitamina D.

Nesse estudo, cuja linha de pesquisa é etiopatogenia, diagnóstico e tratamento de doenças, objetivamos avaliar se existe relação entre os níveis de vitamina D e psoríase e daquela com a gravidade da doença. Além disso, avaliamos parâmetros relacionados à síndrome metabólica e suas prováveis associações com a psoríase e sua gravidade.

A literatura vigente aponta uma tendência de que os níveis de vitamina D são mais baixos em pacientes com psoríase e em pacientes com doença mais grave. Assim como acredita-se que os parâmetros relacionados à síndrome metabólica estariam mais alterados em pacientes com psoríase e pacientes mais graves.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a gravidade da psoríase em placas em pacientes com psoríase atendidos no ambulatório de dermatologia, Caruaru-PE, Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar os níveis séricos de 25(OH)D nos pacientes com psoríase, comparando a um grupo sem a doença;
- Determinar a frequência de insuficiência/deficiência de 25(OH)D entre pacientes com psoríase, comparando-a com o grupo sem a doença;
- Comparar características demográficas, clínicas e laboratoriais entre pacientes com psoríase e sem a doença;
- Avaliar gravidade da psoríase categorizada pelo PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), verificando sua associação com aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais;
- Verificar as associações entre a deficiência/insuficiência de vitamina D e variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, de natureza multifatorial e imunologicamente mediada, que acomete primariamente pele e articulações. As lesões cutâneas características são placas eritematosas bem delimitadas, encimadas por escamas branco-prateadas distribuídas preferencialmente em cotovelos, joelhos, couro cabeludo, unhas, mãos e pés, podendo ser pruriginosas e com impacto na qualidade de vida do paciente. O diagnóstico é eminentemente clínico, não havendo achados laboratoriais específicos não necessitando, na maioria dos casos, de confirmação histológica (NAST et al., 2011).

Trata-se de uma dermatose de distribuição universal, que acomete igualmente ambos os sexos e podendo surgir em qualquer idade, porém são observados picos de incidência antes dos 20 anos e outro na idade adulta (TOLLEFSON et al., 2010). Estima-se que a psoríase acometa cerca de 2% da população mundial, sendo considerada frequente na prática clínica (NAST et al., 2011).

Aspectos ambientais, geográficos e mesmo étnicos podem interferir na incidência. É menos comum nas regiões tropicais e subtropicais. É considerada rara em negros da África Ocidental e em Afro-americanos. A incidência é baixa no Japão e praticamente inexistente em indígenas da América do Norte e do Sul (GUDJONSSON; ELDER, 2007).

Apesar do padrão de herança ainda ser desconhecido, estudos em famílias apontam para uma predisposição genética da psoríase e esse fato é embasado em artigos que evidenciam uma concordância entre gêmeos homocigóticos significativamente maior (35-64%) que em gêmeos dizigóticos (12%) (PEHZMAN; SCHMOTZER; VOLKMAN, 2011). Em 36-90% das crianças com psoríase, existe história familiar positiva (BENOIT; HAMM, 2007; DUFFY; SPELMAN; MARTIN, 1993). Um *locus* no complexo maior de histocompatibilidade (MHC) no cromossomo 6, denominado *psoriasis susceptibility 1* (PSORS 1) foi considerado o mais importante para a susceptibilidade e aparentemente está associado a mais de 50% dos casos. Outros *loci* de susceptibilidade também foram identificados: PSORS 1-7 (SCHÖN; BOEHNCKE, 2005). O fato da concordância entre gêmeos monozigóticos não ser completa favorece a hipótese da importante influência ambiental no

desenvolvimento da psoríase. São descritos fatores desencadeantes e agravantes como: trauma, luz solar, infecções bacterianas e virais, drogas, fatores psicogênicos ou emocionais, tabagismo, álcool e fatores hormonais (MARQUES, 2001).

A predisposição genética associada a fatores ambientais promove um gatilho que leva ao início de uma cascata inflamatória mediada por linfócitos T. Estes linfócitos T ativados migram para o sítio de inflamação e aderem ao endotélio vascular através de moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e endotelial (ELAM-1) (NAST et al., 2011). O infiltrado inflamatório cutâneo é composto predominantemente por linfócitos T de memória, mas não existem ainda evidências de um autoantígeno para o qual essa resposta inflamatória é especificamente dirigida. Sabe-se que tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa são importantes na iniciação e manutenção das placas psoriásicas (GRIFFITHS; BARKER, 2007). A ativação dos linfócitos CD4+ na derme e CD8+ na epiderme proporciona a liberação de citocinas inflamatórias Th1, como IFN- γ , TNF- α e IL-2 nas lesões de psoríase. Outras citocinas pró-inflamatórias também participam (IL-1, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-17, IL-20) bem como fatores de crescimento que culminam para a hiperplasia epidérmica, resistência a apoptose, neoangiogênese (GASPARI, 2006).

Estudos evidenciam aumento de IFN- γ na pele psoriásica e redução dos níveis deste após o tratamento. A expressão de TNF α e seus receptores está aumentada na pele psoriásica em comparação a pele normal, *in vitro* e *in vivo*, e essas observações são confirmadas por numerosos estudos mostrando sucesso da terapia anti-TNF na psoríase desde 2000 (BERNARD et al., 2012).

Este conhecimento guiou o desenvolvimento de terapias efetivas no bloqueio das interações entre os linfócitos T e as células apresentadoras de antígenos, como agentes anti-citocinas. Existem, porém, evidências de que o perfil de citocinas inflamatórias pode diferir entre pacientes originando resposta clínica variável entre eles aos tratamentos (SWINDELL et al., 2012).

A psoríase apresenta-se em sua forma leve na maioria dos pacientes, embora, em alguns casos, possa haver comprometimento cutâneo extenso e com grande impacto na qualidade de vida (LEBWOHL, 2003). Para avaliar o grau de comprometimento cutâneo existem instrumentos que quantificam a gravidade da doença - *Body Surface Area* (BSA), *Physician Global Assessment* (PGA), *Psoriasis*

Area Severity Index (PASI) – e, apesar de não serem frequentemente utilizados na rotina do consultório, são amplamente executados no âmbito da pesquisa clínica. O PASI é o instrumento de avaliação mais amplamente aceito e utilizado nas publicações. Considerado como padrão-ouro na avaliação da gravidade da doença, ele leva em consideração aspectos como extensão, eritema, espessura e descamação das lesões gerando uma pontuação que varia de 0 a 72 (ROBINSON; KARDOS; KIMBALL, 2012). De acordo com o PASI, a psoríase pode ser classificada quanto à sua gravidade em formas leve (<10), moderada (10-20) e grave (>20) (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2009).

O envolvimento articular ocorre em 6-42% dos pacientes com lesões cutâneas, ocorrendo, mais frequentemente, no curso clínico da psoríase, em período de tempo variável, em média 10 anos após o aparecimento das lesões cutâneas (GLADMAN et al., 2005). A forma mais comum de apresentação é a poliartrite simétrica, mas pode haver acometimento de qualquer articulação incluindo o esqueleto axial, dactilite e entesite (HELLIWELL; PORTER; TAYLOR, 2007).

A psoríase tem importante impacto negativo na qualidade de vida do paciente. Pacientes com psoríase estão mais susceptíveis a desenvolver transtornos mentais como depressão e ansiedade, bem como alcoolismo e tabagismo, podendo ser estes fatores decorrentes ou agravantes da dermatose (KIMBALL et al., 2014).

3.1 A PSORÍASE COMO DOENÇA MULTISSISTÊMICA

Recentemente têm-se discutido, de maneira mais consistente, a psoríase como uma doença multissistêmica, e não mais como restrita a pele e articulações.

Doenças inflamatórias imunomediadas são mais frequentes em pacientes com psoríase: o risco de doença de Crohn ou colite ulcerativa é 3,8 a 7,5 vezes maior nessas pessoas. Também se observou um maior risco de linfoma (1,3 a 3 vezes maior) e carcinoma escamocelular (14 vezes maior em pacientes em fototerapia com ultravioleta A após 250 sessões) (WEIGLE; MCBANE, 2013).

Um estudo americano comparando pacientes com psoríase e controles concluiu que aqueles têm uma prevalência significativamente maior de doenças autoimunes incluindo artrite reumatoide (8.1% vs 2.9%), espondilite anquilosante

(1.5% vs 0.8%), colite ulcerativa (1.0 vs 0.5%) e doença de Crohn (8% vs 0.4%). Também mostrou uma maior prevalência de outras comorbidades incluindo hipertensão (41.8% vs 34.5%), doenças pulmonares crônicas (17.7% vs 12.6%), diabetes (16.1% vs 12.4%), hipotireoidismo (12.0% vs 9.0%), anemias (9.3% vs 6.7%), valvopatias (7.8% vs 5.6%), tumores sólidos sem metástases (7.2% vs 5.8%), transtornos mentais (6.5% vs 4.2%) e doença vascular periférica (6.4% vs 4.3%) (GUERIN et al., 2012).

Psoríase é associada à baixa autoestima e aumento da prevalência de transtornos do humor, incluindo depressão. A prevalência de depressão em pacientes com psoríase é aproximadamente 24,5% (KIMBALL et al., 2008).

É maior a incidência de síndrome metabólica (SM), tem maior incidência nos pacientes e suas comorbidades em pacientes com psoríase. Estudo multicêntrico na América do Norte e Europa, por exemplo, evidenciou que 38,2% dos pacientes com psoríase apresentavam fatores de risco para doença cardiovascular: *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, obesidade e síndrome metabólica (SM) (KIMBALL et al., 2014). Uma coorte com seguimento de dez anos mostrou que os pacientes com psoríase grave apresentam um risco 6% maior de sofrer evento cardiovascular nesse período em comparação ao grupo controle (ZOLER, 2011). Em 1995 um estudo estabeleceu relação entre obesidade e psoríase. e posteriormente diversos outros corroboraram essa associação (BREMNER et al., 2010; HENSELER; CHRISTOPHERS, 1995; HERÉDI et al., 2013; KRUEGER et al., 2002). Um estudo de caso controle evidenciou uma associação positiva entre obesidade e a gravidade da psoríase e entre os níveis de proteína-C-reativa (PCR), um marcador de atividade inflamatória, e o índice de massa corpórea (ORGAZ-MOLINA et al., 2012).

Ainda é controverso se a obesidade antecede ou sucede psoríase. Alguns aspectos associados à psoríase como isolamento social, hábitos dietéticos não saudáveis, depressão, consumo de álcool, sedentarismo particularmente devido à artrite, podem levar à obesidade (BREMNER et al., 2010). Apesar desses estudos, existem algumas evidências de que a obesidade pode predispor à psoríase. Essa controvérsia pode indicar que a psoríase e obesidade podem não ser reciprocamente ou unidirecionalmente causais, mas derivar de uma fisiopatologia comum. Evidências apontam que psoríase e obesidade compartilham mediadores

inflamatórios similares como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), estimulando os participantes da cascata inflamatória dos adipócitos e da psoríase – o adipócito e macrófago, respectivamente – ambos derivam da mesma origem embriológica mesotelial. Outro aspecto relevante é que a obesidade está associada a altos níveis de TNF- α , e isto pode potencializar a inflamação mediada por TNF- α e IL-6 vista na psoríase e levar adicionalmente à desregulação do controle glicêmico, dislipidemia, disfunção endotelial, hipertensão e os riscos cardiovasculares inerentes (STERRY; STROBER; MENTER, 2007).

A psoríase cursa com níveis elevados de citocinas Th17, como IL-17, IL-22, IL-21 e TNF- α , produzidas por células Th17. As Adipocinas (resistina, adiponectina) são peptídeos hormonais ou citocinas secretadas pelo tecido adiposo e envolvidas na patogênese da síndrome metabólica. Identificou-se uma significativa elevação de resistina em pacientes com psoríase e que a adiponectina se correlaciona positivamente com a gravidade da psoríase (PASI) (NAKAJIMA et al., 2011).

3.2 A VITAMINA D

A vitamina D (colecalfiferol) é uma vitamina lipossolúvel sintetizada na pele pela conversão fotoquímica de um precursor, 7-diidrocolesterol, proporcionado pela energia das ondas mais curtas da radiação ultravioleta (300-320nm) que atinge a superfície da pele (FRASER, 1995). Existem poucas fontes alimentares naturais contendo quantidades substanciais de vitamina D, portanto a maior fonte deste nutriente para o organismo é proveniente da pele fotoexposta à luz ultravioleta B, que, em circunstâncias normais, contribui com mais de 90% da concentração sérica desta vitamina (LEHMAN; MEURER, 2010). É importante ressaltar que a quantidade ótima de produção da vitamina D não requer exposição intensa ao sol. Um tempo curto como 15 minutos de exposição de braços e pernas em um dia ensolarado (0,25-0,5 x dose eritematosa mínima) é suficiente para gerar 2000-4000 UI de vitamina D (PŁUDOWSKI et al., 2013). Foi estimado que a exposição solar a uma dose eritematosa mínima resultou na produção de aproximadamente 20.000 UI de vitamina D. É recomendada portanto, a exposição da pele ao sol que não exceda esta dose ou simplesmente ofereça ao paciente uma suplementação oral equivalente (HOLICK, 2004). Quando a exposição solar é mais longa, o organismo

degrada a pré-vitamina D tão rápido quanto produz mantendo assim o equilíbrio (FERNANDES DE ABREU; EYLES; FÉRON, 2009).

A vitamina D sintetizada na pele é transportada no sangue por proteínas ligadoras de vitamina D ao fígado, onde é transformada em 25-hidroxi-vitamina D₃ [25(OH)D₃], a principal forma circulante de vitamina D. Posteriormente a 25(OH)D₃ é conduzida também por proteínas ligadoras aos rins onde é internalizada. Nos rins a 25(OH)D₃ é convertida a sua forma ativa, a 1,25-diidroxi-vitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃], que é responsável por suas ações biológicas, este processo é estritamente regulado pela ação do paratormônio (PTH) em resposta aos níveis de cálcio e fósforo séricos (CHRISTAKOS et al., 2010). A meia-vida da 25(OH)D₃ circulante é aproximadamente 10 dias a 3 semanas, sendo a principal representativa dos níveis séricos, a meia vida da 1,25(OH)D₃ é curta, de apenas 4 a 6 horas, portanto esta última não é um marcador adequado para a medida da adequabilidade dos níveis de vitamina D, sendo a 25(OH)D₃ a que melhor se presta a este fim (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 1997).

O papel central da vitamina D na regulação dos níveis de cálcio do organismo e metabolismo ósseo já é amplamente conhecido no meio científico. A deficiência de vitamina D já é reconhecidamente causa de osteomalácia e raquitismo, desempenha também um papel importante da fisiopatogenia da osteoporose, aumentando o risco de fraturas. Foi observado, também, que a vitamina D tem participação na manutenção da força muscular, reduzindo o risco de quedas (BINKLEY; RAMAMURTHY; KRUEGER, 2010).

Em 2011, o Comitê do *Institute of Medicine* concluiu que a saúde óssea era o único desfecho que satisfazia o critério de causalidade e que a evidência disponível quanto ao efeito dose-resposta foi suficiente para apoiar seu uso e estabelecer uma recomendação de Ingesta Diária de Referência. Para outros desfechos de natureza extraesquelética - câncer, doença cardiovascular, diabetes, risco de queda, desempenho físico, doenças autoimunes - a evidência até o momento parece ser inconsistente e inconclusiva quanto à causalidade e insuficientes para servirem como base para desenvolver recomendações de Ingesta Diária. Até o momento este comitê indica que níveis de 25(OH)D de pelo menos 20 ng/ml (50 nmol/litro) são suficientes para atender às necessidades de 97,5% da população e, ainda, que concentração sérica maior que 30 ng/ml (75 nmol/litro) não é consistentemente

associada a maior benefício (ROSS et al., 2011). Com base nessa recomendação do *Institute of Medicine*, alguns afirmam que essa pode estar sendo erroneamente interpretada gerando um excesso de solicitação de dosagem de 25(OH)D, bem como, de tratamentos, culminando em elevação de custos com a saúde, sugerindo à comunidade médica observar se o paciente apresenta fatores de risco para deficiência de vitamina D como: osteoporose, osteomalácia, disabsorção, uso de medicações (anticonvulsivantes) que podem afetar o metabolismo da vitamina D ou institucionalização (MANSON et al., 2016).

Atualmente, os níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] recomendados para a população saudável é maior que 20ng/mL. Porém, para portadores de doenças inflamatórias e autoimunes, como a psoríase, os níveis recomendados são superiores a 30ng/mL (BOUILLON, 2018).

Apesar dessas críticas, a crescente preocupação com os efeitos não clássicos da vitamina D e a sua importância para a saúde humana, e a alta prevalência de insuficiência da mesma ao redor do mundo têm se tornado uma preocupação (HAGENAU et al., 2009).

3.3 A VITAMINA D E SUAS FUNÇÕES EXTRAESQUELÉTICAS

Nas últimas décadas, demonstrou-se a presença de receptores de vitamina D (VDR) não somente em tecidos-alvo clássicos (osso, rim, intestino), mas também em outros tecidos não clássicos como sistema imune (linfócitos T e B, macrófagos, monócitos), sistema reprodutor (útero, testículos, ovário, próstata, placenta, glândulas mamárias), sistema endócrino (pâncreas, hipófise, tireoide, córtex adrenal), músculos (esquelético, liso e cardíaco) e no cérebro, pele e fígado. Apesar da presença quase que universal dos VDR, diferentes tipos celulares são capazes de metabolizar a 25(OH)D em sua forma ativa 1,25 (OH)₂-vitamina D₃, introduzindo a ideia de um papel parácrino/autócrino da 1,25(OH)₂D₃ (VERSTUYF et al., 2010).

A vitamina D atua através da ativação de VDRs, tanto regulando a transcrição de genes, como também ativando uma variedade de sistemas de transdução de sinais como influxo ou liberação de cálcio intracelular, modulação de adenilato ciclase, proteínas quinases. Essas propriedades têm sido observadas em muitas

células incluindo enterócitos, queratinócitos, células musculares, osteoblastos, condrócitos (FALKENSTEIN et al., 2000).

Diante desse conhecimento, sugere-se, atualmente, possível associação de deficiência de vitamina D com doenças cardiovasculares, malignidades, depressão, esquizofrenia, doenças autoimunes e inflamatórias (JONES; TWOMEY, 2008).

Pacientes com psoríase têm maior prevalência dos componentes principais da síndrome metabólica (obesidade, dislipidemia e resistência à insulina). A relação entre psoríase, síndrome metabólica e doença cardiovascular provavelmente se deve à inflamação crônica característica da natureza da psoríase. Acredita-se que os mecanismos moleculares envolvidos na desregulação metabólica são secundários, em grande parte, à ação de fatores pró-inflamatórios em níveis elevados, como TNF- α , que é central na patogênese da psoríase. Alguns estudos que investigam os efeitos positivos dos antagonistas do TNF- α no tratamento de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica corroboram esse conceito (GOTTLIEB; CHAO; DANN, 2008).

Um ensaio randomizado e controlado desenhado para desfechos primários no sistema esquelético concluiu que a suplementação diária de 500mg de citrato de cálcio e 700UI de vitamina D3 por 3 anos preveniu aumento na glicose plasmática e resistência à insulina no subgrupo com glicemia alterada inicialmente, mas não houve efeito naqueles com glicemia normal. Também não houve influência da suplementação nos marcadores de inflamação sistêmica em ambos os grupos (PITTAS et al., 2007).

Em revisão sistemática, foi evidenciado que uma ingestão diária de >500UI de vitamina D diminuiu em 13% o risco de desenvolver diabetes tipo 2 (DM2) comparado com a ingestão de <200UI. Indivíduos com níveis mais altos de vitamina D (>25 ng/ml) tiveram 43% menos risco de desenvolver DM2 se comparado com o grupo com níveis mais baixos (<14ng/ml) de 25(OH)D (IC 95% 24, 57%), os autores concluíram que a vitamina D deve desempenhar um papel no desenvolvimento e progressão do DM2, mas são necessários mais estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados que mensurem a concentração de 25(OH)D correlacionando com desfechos clínicos relevantes relacionados à hiperglicemia (MITRI; MURARU; PITTAS, 2011).

3.4 A VITAMINA D E O SISTEMA IMUNE

Ao passo que estudos ecológicos e epidemiológicos indicam uma relação entre doenças autoimunes e a latitude em termos de radiação solar e níveis de vitamina D, a literatura foi acumulando evidências sobre o papel regulatório da vitamina D sobre o sistema imunológico (RAYCHAUDHURI; FARBER, 2001; SMOLDERS et al., 2008).

A vitamina D afeta a diferenciação e função das células do sistema imunológico. Receptores da vitamina D estão amplamente presentes nas células do sistema imune incluindo linfócitos T e B, neutrófilos e macrófagos (BISCHOFF-FERRARI, 2010). Os efeitos da vitamina D no sistema imunológico são reconhecidos há 30 anos, em parte através do estudo da desregulação do metabolismo desta vitamina em doenças granulomatosas. Porém, mais recentemente, o papel da vitamina D na função imune normal vem sendo proposta. Alguns estudos sugerem a participação da vitamina D nas respostas imunes inatas a infecções (LAGISHETTY; LIU; HEWISON, 2011; MILLER; GALLO, 2010).

Células T ativadas (e provavelmente também as células B) podem promover a fase final da conversão da 25-hidroxivitamina D₃ [25-OH-D₃] para sua forma ativada 1,25-dihidroxivitamina D₃ [1,25-(OH)₂-D₃]. Contudo, macrófagos e algumas células dendríticas (derivadas de monócitos e dérmicas), expressam os dois conjuntos de enzimas do citocromo P450 (CYP27A1 e CYP27B1) necessários para promover a conversão da 25-OH-D₃ para 1,25-(OH)₂-D₃ (MORA; IWATA; VON ANDRIAN, 2008).

Linfócitos B e T ativados em indivíduos saudáveis têm receptores de alta afinidade por 1,25-dihidroxivitamina D₃ [1,25-(OH)₂-D₃], sendo esta um potente inibidor *in vitro* da produção de imunoglobulinas por linfócitos mononucleares do sangue periférico em humanos. Há evidências de que esta ação é mediada pelo efeito hormonal antiproliferativo desta vitamina na produção de imunoglobulinas pelos linfócitos B e T helper (LEMIRE et al., 1984). Foi demonstrado que a 1,25-(OH)₂-D₃, é um potente inibidor da transformação de linfoblastos estimulada pela

lecitina, em parte, como resultado da supressão da produção de IL-2 (RIGBY; STACY; FANGER, 1984). Estudos também demonstraram que a $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ também inibe consideravelmente a produção de (IFN- γ), uma linfocina que desempenha papel importante na modulação da imunidade celular, pelos linfócitos T ativados (REICHEL et al., 1987). Tanto linfócitos T CD4+ como CD8+são sensíveis ao efeito inibitório da vitamina D (RIGBY et al., 1987).

Linfócitos T CD4+ (Th1, Th2 e Th17) são os principais alvos da vitamina D. A $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ inibe células Th1 e a produção de suas citocinas (IL-2, IFN- γ e TNF- α) que estimulam a imunidade celular, sendo as principais efetoras de várias doenças autoimunes e rejeição de órgãos. As células Th2 secretam principalmente IL-4 e IL-10, inibindo a função Th1. A vitamina D aumenta a produção de IL-4 (CANTORNA et al., 1998). As células Th17 expressam predominantemente IL-17 (LIBLAU; SINGER; MCDEVITT, 1995). A vitamina D também aumenta a produção de IL-10 e diminui a produção de IL-6, um cofator da produção de IL-17 (importante na fisiopatogenia da autoimunidade) (CANTORNA et al., 1998).

O calcitriol também tem grande e direto efeito na resposta das células B: inibe a proliferação de linfócitos B ativados, a geração de células B de memória, diferenciação de células plasmáticas e imunoglobulinas e induz a apoptose das células B. Esse mesmo estudo evidenciou que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, especialmente aqueles em atividade e com anticorpos anti-núcleo, têm níveis de $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ diminuídos, sugerindo que a vitamina D deve exercer papel importante na regulação da produção de anticorpos (CHEN et al., 2011).

Agonistas do VDR compartilham com diversos imunomoduladores a capacidade de influenciar Células Dendríticas (CD), tornando-as tolerantes, induzindo células reguladoras em detrimento das efetoras. Vários mecanismos contribuem para a tolerabilidade das CD induzidas pelos agonistas VDR: desde a subregulação de moléculas co-estimulatórias (ligadores de membrana como CD40, CD80, CD86 e secretadas como a IL-12) até a supregulação de moléculas inibitórias como ILT3 e IL-10 e a modulação da secreção de citocinas melhorando a produção de quimiocinas capazes de recrutar células T reguladoras/supressoras e inibindo a produção de quimiocinas que recrutam células patogênicas com alvo em órgãos em condições inflamatórias (ADORINI; PENNA, 2009).

Foi observado que células dendríticas imaturas que se diferenciaram em monócitos na presença de calcitriol respondem pobremente a quimiocinas que regulam a sua maturação e migração aos linfonodos na resposta à inflamação (GAUZZI et al., 2004).

Intervenções nos níveis de vitamina D podem resultar em aumento da disponibilidade de calcitriol e normalização da resposta das células T, resultante da diminuição da função Th1 e aumento de propriedades regulatórias Th2. Mais estudos são necessários para determinar os mecanismos pelos quais a vitamina D regula doenças autoimunes, qual quantidade ótima de vitamina D é necessária para a imunoregulação e quais são as razões genéticas para que tanto a produção de calcitriol a partir da vitamina D quanto a sinalização através dos VDR é alterada em pacientes com doenças autoimunes (CANTORNA, 2006).

Estudos confirmam que a hipovitaminose D, em sujeitos predispostos geneticamente, podem prejudicar a tolerância imunológica por comprometer a regulação de células dendríticas, de linfócitos T reguladores e de células Th1. Estudos transversais mostram que níveis de vitamina D < 30ng/ml estão presentes não apenas em uma fração significativa dos pacientes com doenças autoimunes, mas também em indivíduos saudáveis (30–77%), e relaciona a sua deficiência (<10 ng/mL) com agravamento da sintomatologia, enquanto que estudos genéticos associam o polimorfismo dos VDR a várias doenças autoimunes. Inclusive estudo experimental em humanos evidenciou um risco diminuído de desenvolver diabetes tipo I em crianças tratadas com vitamina D após o 7º mês. São necessários ainda estudos randomizados e controlados para estabelecer a eficácia clínica da suplementação de vitamina D em pacientes doentes ou em risco de doenças autoimunes (ANTICO et al., 2012).

Além do diabetes mellitus insulino-dependente, outras doenças autoimunes mediada por citocinas Th1 têm sido associadas com níveis baixos de vitamina D: esclerose múltipla, artrite reumatoide, psoríase, doença de Bowel inflamatória. Evidências sugerem que existem variações sazonais na esclerose múltipla, propondo uma influência da latitude, como fator ambiental, no comportamento e desenvolvimento da doença (SMOLDERS et al., 2008).

Uma revisão sistemática sobre a influência da sazonalidade no curso das doenças autoimunes sugere que a flutuação nos níveis de vitamina D ao longo das

estações do ano, atingindo os menores níveis no inverno, devido a menor exposição aos raios ultravioleta, pode contribuir para a piora das doenças autoimunes entre elas: esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melitus tipo I, doença de Bowel inflamatória, artrite reumatoide, doenças autoimunes da tireoide, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, e psoríase (WATAD et al., 2017).

Outra revisão sistemática de 76 artigos envolvendo níveis de vitamina D em pacientes com doenças autoimunes concluiu que, apesar de modelos animais e *in vitro* apontarem um potencial de a vitamina D diminuir e prevenir a inflamação, os dados em humanos ainda são insuficientes para confirmar esta hipótese. Esta revisão sugere que, apesar de existirem diversos estudos mostrando que a deficiência de vitamina D é mais frequente em pacientes com doenças autoimunes que os controles, estes estudos não podem estabelecer causalidade entre estes achados (KRIEGEL; MANSON; COSTENBADER, 2011).

3.5 A VITAMINA D E AS DOENÇAS DERMATOLÓGICAS

Elementos da imunidade inata desempenham papel importante em doenças de pele como dermatite atópica, psoríase, doenças do tecido conectivo, cicatrização de feridas, acne e rosácea. Portanto, com o enriquecimento da literatura a respeito da influência da vitamina D controlando elementos da imunidade inata, é importante que o dermatologista esteja familiarizado com este tema (MILLER; GALLO, 2010)

A deficiência de vitamina D tem sido relacionada a várias doenças dermatológicas como: neoplasias, dermatoses autoimunes, fotodermatoses, dermatite atópica e psoríase (WULF, 2012).

Um estudo de caso controle envolvendo 39 pacientes com acne vulgar não mostrou diferença significativa entre os níveis de vitamina D em relação aos controles e não houve também associação entre estes e a gravidade da doença (TOOSSI et al., 2015).

Os pacientes com lúpus eritematoso cutâneo são orientados a evitar rigorosamente a exposição solar e estimulados ao uso constante de protetores solares; virtualmente são, todos deficientes em vitamina D. Foi constatado que aqueles em uso de corticoide sistêmico, mesmo recebendo suplementação oral de vitamina D esta não é suficiente para manter ou restaurar os níveis de 25(OH)D para

acima de 50nmol/L, requerida para a saúde do sistema esquelético e funções imunológicas (HEINE et al., 2010).

3.6 A VITAMINA D E A PSORÍASE

As células Th17, produtoras de interleucina 17 (IL-17A e F), exercem papel importante no combate a certos patógenos, mas promovem dano tissular e são pró-inflamatórias (KORN et al., 2007). Estudos em modelos animais demonstram que a vitamina D ativa (1,25-OH₂-D) reduz a expressão de IL-17 (DANIEL et al., 2008). Então é possível que a vitamina D exerça seu efeito em doenças inflamatórias e autoimunes através da regulação de células Th17. Na psoríase as citocinas inflamatórias IL-15, IL-12 e IL-23 estão envolvidas no processo inflamatório; a última, estimula as células Th17 produtoras de IL-17, que é alvo de um dos imunobiológicos utilizados no tratamento da psoríase.

Em contraste com as células Th1, Th2 e Th17, as células T reguladoras agem como supressoras, e o tratamento com a vitamina D sozinha pode promover sua diferenciação (GORMAN et al., 2007). Isto indica uma ligação entre a vitamina D e a resposta imune adaptativa com potencial efeito em doenças autoimunes e reações enxerto versus hospedeiro (LAGISHETTY; LIU; HEWISON, 2011).

Existem evidências apontando que a vitamina D pode melhorar os sintomas inflamatórios da psoríase através do estímulo da produção de moléculas que bloqueiam a formação de complexos inflamatórios na pele: o DNA no citosol de queratinócitos cultivados ativa complexos imunes (inflamassomas) que contém uma proteína AIM2. Níveis elevados desse DNA e AIM2 são encontrados nos queratinócitos de pacientes com psoríase. Quando queratinócitos normais foram tratados com o peptídeo antimicrobiano catelicidina LL-37, cuja produção na pele é controlada pela vitamina D, este se ligou ao DNA citosólico e inibiu a formação de AIM2 contida nos inflamassomas. Essa descoberta sugere que o estímulo à produção de catelicidina pode ser uma abordagem promissora no tratamento da psoríase (NATURE PUBLISHING GROUP, 2011).

Análogos da vitamina D tópicos (calcipotriol), associados ou não a corticosteroides, já são amplamente utilizados na terapêutica da psoríase em placas devido a seu efeito na inibição da proliferação e diferenciação de queratinócitos

(AWADALLA; YENTZER; FELDMAN, 2011). Esses análogos têm a função de inibir a expressão de peptídios antimicrobianos, beta-defensina humana 2 e 3, interleucinas 17A e 17F e IL-8 que funcionam como moléculas pró-inflamatórias na psoríase. Além disso, foi demonstrado que a indução de células T reguladoras em resposta ao calcipotriol criaria uma imunossupressão seletiva, diminuindo a inflamação e promovendo melhora clínica (MILLER; GALLO, 2010).

Os resultados acerca do metabolismo da vitamina D em pacientes com psoríase são conflitantes. Em 1986, foi publicado um estudo onde não houve diferença nos níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ entre pacientes com psoríase e pessoas saudáveis (MORIMOTO et al., 1986). Este mesmo autor, em estudo subsequente, observou uma relação inversa entre a gravidade da psoríase e os níveis séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; na ocasião, sugeriu que o surgimento das lesões cutâneas poderia estar relacionados a um pequeno decréscimo no nível de metabólitos ativos da vitamina D ou a anormalidades na responsividade das células da pele a estes (MORIMOTO et al., 1990). Ao realizar uma revisão dos achados à época evidenciou, também, que pacientes tratados com a forma ativa de vitamina D_3 apresentaram melhora significativa, principalmente os tratados topicamente (MORIMOTO; YOSHIKAWA, 1989). Staberg et al., no entanto, observaram que estes níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eram mais baixos em pacientes com psoríase (STABERG et al., 1987a). Em seguida, estudos similares encontraram níveis normais de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ em pacientes com psoríase moderada a grave (GUILHOU et al., 1990; SMITH et al., 1988).

Diversos estudos apontam que pacientes com psoríase apresentam níveis séricos mais baixos de vitamina D, mas esse achado não é uniforme na literatura. Foi sugerido ainda que a reposição de vitamina D oral é viável como tratamento da psoríase (KAMANGAR et al., 2013). Embora não deva ser tomada como rotina terapêutica, devido aos efeitos de hipercalcemia e nefrolitíase, existe um estudo piloto administrando altas doses de vitamina D (35.000UI/dia) por 6 meses para nove pacientes com melhora da gravidade da doença cutânea em todos eles (FINAMOR et al., 2013).

Um estudo com 85 pacientes com psoríase, que receberam calcitriol oral revelou que 88% deles tiveram alguma melhora na doença: 26,5%, 36,2% e 25,3% obtiveram, respectivamente, completa, moderada e discreta melhora. O PASI basal

de $18,4 \pm 1$ foi reduzido para $9,7 \pm 0,8$ e $7,8 \pm 1,3$ depois de 6 e 24 meses em uso de calcitriol (PEREZ et al., 1996).

Há relato de um caso em que houve resolução de psoríase induzida por adalimumab e após administração de altas doses de vitamina D3 em paciente com artrite reumatoide e deficiência de vitamina D (CASTRO et al., 2012). Um artigo de revisão sugere que vitamina D oral é uma opção terapêutica segura para o tratamento da psoríase como monoterapia ou em associação a outras modalidades terapêuticas. O autor recomenda, ainda, que os pacientes sejam monitorados quanto aos níveis de 25(OH)D e que estes sejam mantidos dentro da normalidade (KAMANGAR et al., 2013).

Um estudo com 70.437 mulheres, por sua vez, analisou a associação entre a ingestão diária de vitamina D e o risco de incidência de psoríase e concluiu que o risco de desenvolver a psoríase não era significativamente diferente entre os grupos avaliados e, portanto, os autores não apoiam a suplementação de vitamina D oral como forma de prevenir a incidência de psoríase (MEROLA et al., 2014).

A literatura aponta que a deficiência de vitamina D é mais frequente em pacientes com psoríase e são levantadas algumas hipóteses a respeito desse fato: talvez, esses pacientes sejam menos expostos ao sol cotidianamente, situação onde há maior síntese de 25(OH)D, mas que se exponham com mais intensidade com menor frequência, não resultando em síntese de vitamina D efetiva; ou esses pacientes, que tendem a ser mais obesos, tenham dietas menos saudáveis e com conteúdo de vitamina D pobre (WULF, 2012).

Romaní et al., (2012), concluíram que a insuficiência de vitamina D também é comum em pacientes com psoríase e controles na Espanha, porém mais intensa nos pacientes doentes.

Ainda não está bem estabelecido se o nível de vitamina D está associado à gravidade da psoríase. Um estudo de coorte transversal usando o banco de dados do *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) selecionou 143 pacientes com psoríase e não observou diferença significativa entre os níveis de 25(OH)D destes pacientes saudáveis. Este estudo não demonstrou associação significativa entre a gravidade da doença, medida em extensão, da doença de pele. A qualidade de vida, e os níveis de 25(OH)D porém nesta amostra a maioria dos pacientes tinha doença leve, e devido à pequena quantidade de sujeitos referindo

extensão maior que 10 palmas da mão, esta inferência é limitada. Este autor destaca uma associação negativa entre o Índice de Massa Corpórea IMC e 25(OH)D e sugere como causa para tal o sequestro da vitamina D, pelo tecido adiposo, após ser sintetizada. Com esses achados os autores aconselham que os dermatologistas devam considerar mais a obesidade na hora de optar por *screening* de deficiência de vitamina D do que a extensão da doença, em pacientes com doença leve a moderada (<10 palmas da mão) (WILSON, 2013).

Estudo de caso controle com 43 pacientes com psoríase evidenciou níveis de 25(OH)D mais baixos no grupo doente, mas não houve associação desses níveis com a gravidade da psoríase, presença de artrite ou acometimento ungueal. Esse mesmo estudo observou que os níveis de PCR eram mais elevados nos pacientes com deficiência de vitamina D, e demonstrou-se uma correlação negativa significativa entre os níveis de 25-OHD e IMC. O autor também cita, como hipótese para esta última associação, a menor atividade física dos obesos levando a uma menor exposição solar e, portanto, maior risco de deficiência de vitamina D: mas também sugere a hipótese de existir uma menor biodisponibilidade da vitamina D nesses pacientes, devido ao sequestro da mesma pelo tecido adiposo (ORGAZ-MOLINA et al., 2012).

A associação dos níveis séricos de vitamina D com a gravidade da psoríase vem sendo abordada por alguns autores, mas ainda é tema controverso (ATWA et al., 2013; GISONDI et al., 2012; MORIMOTO et al., 1990; ORGAZ-MOLINA et al., 2012; RICCERI et al., 2013). Estudo com 145 sujeitos com psoríase mostrou níveis de 25(OH)D menores nos pacientes que em pessoas saudáveis, mas não houve associação dos níveis de vitamina D com a gravidade da psoríase. Este mesmo autor observou que, na Itália, no inverno, os níveis séricos de 25(OH)D foram deficientes em 81% dos pacientes com psoríase comparados com 30% dos pacientes saudáveis. Também concluiu que a insuficiência de vitamina D era associada com psoríase, independentemente de idade, sexo e o (IMC) (GISONDI et al., 2012). Atwa et al., (2013) na Arábia Saudita compararam 43 pacientes com psoríase e controles e chegaram a conclusão semelhante: níveis de 25(OH)D mais baixos em pacientes com psoríase que em controles porém sem diferença significativa com relação à gravidade da doença.

Outro estudo, envolvendo 68 sujeitos com psoríase, mostrou deficiência de vitamina D em 97% dos pacientes e os níveis níveis eram, significativamente, mais baixos nos pacientes com psoríase que em controles. Esse estudo ainda evidenciou uma relação inversa entre níveis de vitamina D e gravidade (PASI) da doença cutânea (RICCERI et al., 2013).

Um estudo sul coreano com 23 pacientes com psoríase evidenciou que os níveis séricos de vitamina D não foram estatisticamente diferentes entre doentes e controles. Porém, entre os doentes, observou-se uma correlação negativa com a gravidade da psoríase (KIM; LEE, 2008).

No Brasil, foi realizado um estudo com 20 pacientes com psoríase e 20 controles em que a conclusão foi que não houve diferença significativa entre os níveis de vitamina D entre os grupos (ZUCHI et al., 2015a). Um estudo israelita não encontrou correlação entre atividade da doença articular na artrite psoriásica e os níveis de 25(OH)D (BRAUN-MOSCOVICI et al., 2011).

4 MÉTODO

4.1 TIPO, PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo, transversal com grupo de comparação, no período de agosto de 2015 a junho 2017. Os sujeitos da pesquisa foram recrutados no ambulatório de dermatologia da Unidade Pernambucana de Atenção Especializada – UPAE (Caruaru-PE, Brasil).

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados para participar do estudo pacientes que compareceram para consulta dermatológica durante o período de estudo, de acordo com os critérios de elegibilidade:

4.2.1 Critérios de inclusão grupo psoríase (GP)

- Idade acima de 18 anos;
- Diagnóstico clínico de psoríase em placas independentemente da gravidade, mensurada pelo (PASI);
- Consentimento em participar do estudo.

4.2.2 Critérios de inclusão grupo de comparação (GC)

- Idade acima de 18 anos;
- Sem diagnóstico de nenhuma forma de psoríase ou doença inflamatória cutânea;
- Ser cadastrado na Unidade de Atendimento e ter comparecido à consulta para realizar procedimento cirúrgico dermatológico.

4.2.3 Critérios de exclusão

- Tratamento sistêmico da psoríase (incluindo fototerapia) até 3 meses antes do recrutamento;

- Pacientes com outros tipos de psoríase (gutata, eritrodérmica, pustulosa);
- Uso de medicamentos que potencialmente influenciam os níveis séricos de vitamina D (bisfosfonados, corticosteroides sistêmicos e suplementos de cálcio e vitamina D).

4.3 CÁLCULO DA AMOSTRA

A amostra foi calculada para verificar se existe diferença entre as médias de vitamina D nos dois grupos (psoríase e população normal). Para isso, utilizamos como base os resultados do estudo prévio de Orgaz-Molina et al., (2012), que demonstrou um desvio padrão de 9,38 e uma diferença entre as médias de vitamina D de 5,12; considerando o poder do teste 80% e o nível de significância de 5%, este cálculo retornou um número de amostra de 40 pacientes em cada grupo. Na prática foram selecionados 60 pacientes com psoríase e 37 pacientes saudáveis para o GC.

4.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, todos os pacientes foram avaliados clinicamente utilizando a ficha de coleta de dados contendo as variáveis: sexo, idade, fototipo, peso, altura, IMC, circunferência abdominal, tempo de exposição solar. Em seguida, somente os pacientes com psoríase foram questionados quanto ao tempo de doença e avaliados quanto à presença de psoríase ungueal e a gravidade da psoríase foi classificada pelo PASI. Por fim, todos os pacientes foram encaminhados ao laboratório de análises da unidade e uma amostra de 8ml de sangue foi coletada em jejum, de pelo menos, 9-12 horas por causa do colesterol para a realização dos seguintes exames laboratoriais: dosagem de 25(OH)D, PCR, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, glicemia de jejum, Velocidade de Hemossedimentação (VHS). A descrição com categorização das variáveis estão descritas no item 4.4.1.

4.4.1 Definição e categorização das variáveis do estudo (Quadro 1)

Quadro 1: Definição e categorização das variáveis do estudo

Variável dependente	Definição Teórica	Definição Operacional	Categorização
Nível sérico de 25(OH)D	Variável contínua	Método: quimioluminescência; o valor obtido em ng/ml	Variável contínua Categorização, se necessário: <ul style="list-style-type: none"> • >30ng/ml= suficiente • 20-30ng/ml= limítrofe • <20ng/ml= deficiente
Variáveis independentes	Definição Teórica	Definição Operacional	Categorização
PASI (<i>Psoriasis Area Severity Index</i>) (ASHCROFT; PO; WILLIAMS, 1999)	Variável contínua	Calculo através do website: http://www.pasitraining.com/calculator/step_1.php	Varia de 0 a 72, categorização se necessário <ul style="list-style-type: none"> • PASI <10= psoríase leve • PASI ≥10= psoríase moderada-grave
Idade	Variável contínua	Calculada em anos, pela data de nascimento que consta no Registro Geral do paciente	Maiores que 18 anos
Sexo	Variável categórica	Obtida pela informação que consta no Registro Geral do paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Feminino
Fototipo	Variável categórica	Observação da pele do paciente e categorizada de acordo com a Escala de Fitzpatrick (FITZPATRICK, 1988) – Anexo C.	<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III • IV • V • VI
Índice solar	Variável contínua	Número de horas por semana de exposição solar x área de superfície corpórea (HALL et al., 2010) – Anexo B.	
Circunferência abdominal	Variável contínua	Utilizando fita métrica e técnica adequada o valor da circunferência abdominal será dado em cm.	
IMC	Variável contínua	IMC= peso (quilogramas) / altura (metros) ² . Resultado em Kg/m ²	Variável contínua. Se necessário categorização da OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2000) <ul style="list-style-type: none"> • Normal= 18,5-24,9 • Sobrepeso= 25-29,9 • Obeso ≥30

Colesterol Total	Variável contínua	Obtido em mg/dl. Método: Enzimático	<ul style="list-style-type: none"> • Categorização se necessário: <190 (normal) • ≥190 (elevado)
HDL	Variável contínua	Obtido em mg/dl. Método: Enzimático	<ul style="list-style-type: none"> • Categorização se necessário: >40 (normal) • ≤40 (baixo)
LDL	Variável contínua	Obtido em mg/dl. Método: Enzimático	<ul style="list-style-type: none"> • Categorização se necessária: ≥160 (elevado) • <160 (normal)
Triglicerídeos	Variável contínua	Obtido em mg/dl. Método: Enzimático	Categorização se necessária: <ul style="list-style-type: none"> • <150 (normal) • ≥150 (elevado)
Glicemia de jejum	Variável contínua	Obtido em mg/dl. Método: Enzimático	Categorização se necessária: <ul style="list-style-type: none"> • <100 (normal); • ≥100 (elevado)
PCR	Variável contínua	Obtida em mg/L Método: turbidimetria.	
VSH	Variável contínua	Obtida em mm/h. Método: automatizado	
Tempo de doença	Variável contínua	Em anos	
Uso de tratamento tópico para psoríase	Variável Categórica		<ul style="list-style-type: none"> • Sim • Não

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi submetida para análise ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), tendo sido aprovada em 23 de julho de 2015, CAAE 40652514.9.3002.5532, número do parecer consubstanciado 973.629 (ANEXO D). Todos os sujeitos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Apêndice B, e a coleta de dados somente se iniciou após a data da aprovação pelo CEP.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade dos dados. Quando houve distribuição normal as variáveis foram apresentadas como média e desvio padrão e quando não, como mediana e intervalos interquartil (Q1;Q3). Foi realizada a análise estatística descritiva e analítica. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança.

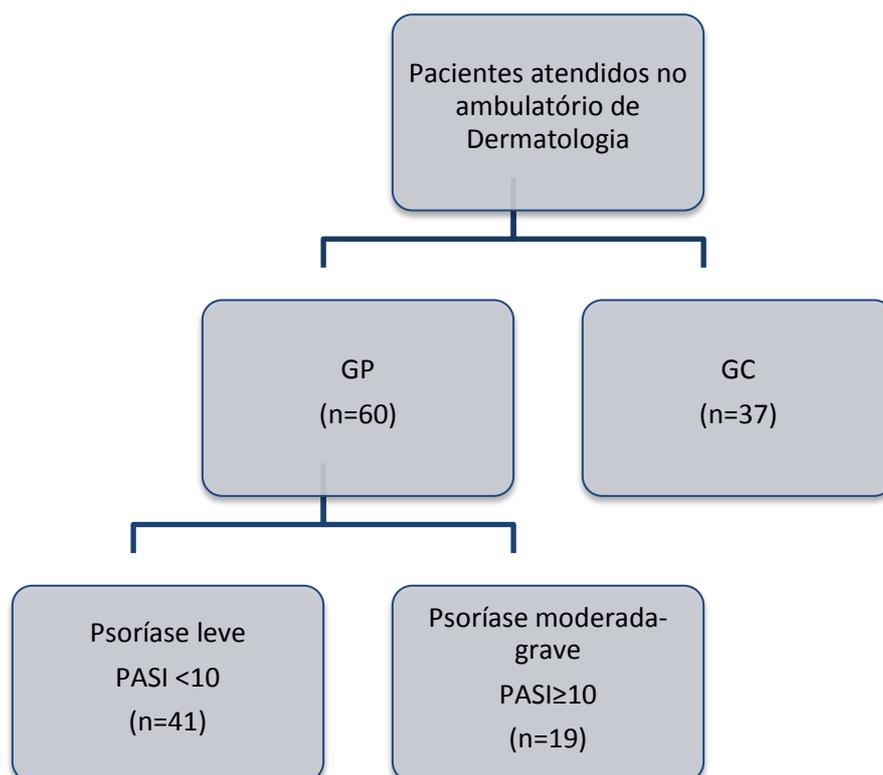
Para variáveis numéricas na comparação entre dois grupos utilizou-se os testes t Student quando a distribuição foi normal e Mann-Whitney, quando não passou no teste de normalidade.

Na análise de variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou Exato de Fisher. Para testar correlação entre os níveis de vitamina D e as demais variáveis numéricas foram utilizados os testes de Correlação de Pearson, quando a distribuição foi normal e Spearman's para variáveis de distribuição não normal. Os cálculos estatísticos foram realizados nos *Softwares* STATA/SE 12.0 e Excel 2010.

5 RESULTADOS

Foram selecionados 60 pacientes para compor o GP e 37 pacientes para o GC. O fluxograma de seleção da amostra encontra-se representado na figura 1.

Figura 1: Fluxograma de seleção da amostra



GP, Grupo Psoríase; GC, Grupo Comparação; PASI, *Psoriasis Area Severity Index*.

Fonte: Elaborado pelo autor.

A maioria dos pacientes era do sexo feminino, com média de idade de $44,68 \pm 14,69$ anos no GP e $46,62 \pm 16,43$ anos no GC. Os pacientes com psoríase apresentaram duração média de doença de $11,46 \pm 12,4$ anos. Vinte e três (38,3%) dos pacientes com psoríase estavam em uso de algum tratamento tópico. O PASI médio dos pacientes com psoríase foi $9,19 \pm 9$. Dezenove pacientes (31,7%) apresentaram $PASI \geq 10$. Não foram observadas diferenças significativas entre a média de 25(OH)D entre o GP e GC. Com exceção da PCR, cuja média dos valores dos pacientes com psoríase foi maior do que no grupo de comparação, não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas. Analisando a

distribuição de frequência de aspectos laboratoriais relativos à síndrome metabólica, não observamos diferença entre os grupos avaliados. As características demográficas, clínicas e laboratoriais da população estudada estão descritas na Tabela 1.

Levando-se em consideração a classificação da gravidade da psoríase pelo PASI, observou-se que os pacientes com psoríase moderada/grave eram mais velhos, apresentavam média de IMC mais elevada e uma maior mediana da circunferência abdominal. Além disso, a mediana da PCR também foi mais elevada nos pacientes com psoríase moderada/grave. Também foi observada uma correlação positiva entre o PASI e a PCR ($r=0,40$, $p=0,02$, teste de correlação de Pearson), gráfico 1. Vale salientar que não foi observada diferença entre a média dos níveis séricos de vitamina D entre as diferentes gravidades da psoríase. Apesar de não ter apresentado diferença estatisticamente significativa, foi observada uma maior frequência de doença moderada/grave nos homens (tabela 2). Analisando individualmente o grupo com psoríase, foi observado que as mulheres tinham níveis séricos médios de vitamina D menores que os homens ($32,08 \pm 8,06$ ng/ml vs. $37,46 \pm 11,20$ ng/ml, $p=0,039$, test T-student para amostras independentes). No GP, a média de idade dos homens foi maior que das mulheres ($48,72 \pm 16,05$ anos vs. $40,76 \pm 12,27$ anos, $p=0,038$, test T-student para amostras independentes) e a exposição solar do sexo masculino foi superior a do sexo feminino ($400,00 \pm 396,00$ hsx% vs. $200,00 \pm 254,00$ hsx%, $p=0,029$, test T-student para amostras independentes).

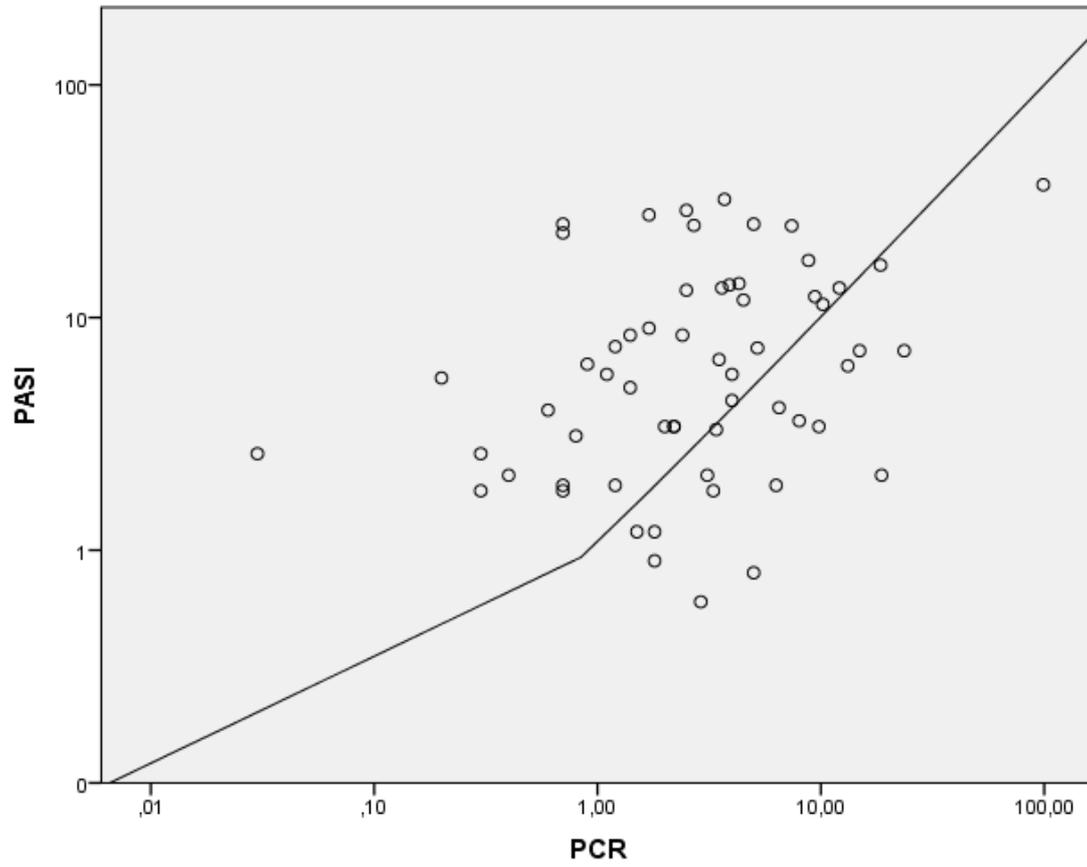
Tabela 1: Características demográficas, clínicas e laboratoriais do Grupo Psoríase (GP) e do Grupo de Comparação (GC).

Variáveis	Grupo		p-valor
	GP=60 n (%)	GC=37 n (%)	
Sexo feminino	31 (51,7)	21 (56,8)	0,625 *
Idade, anos, <i>média±DP</i>	44,68 ± 14,69	46,62 ± 16,43	0,548 **
Fototipo			
I – III	38 (63,3)	29 (78,4)	0,119 *
IV- VI	22 (36,7)	8 (21,6)	
IMC, kg/m ² , <i>média±DP</i>	28,91 ± 4,84	28,50 ± 4,71	0,681 **
IES, hs semanais x área corporal exposta, <i>mediana (Q1; Q3)</i>	176,25 (94,14; 176,25)	210,65 (94,70; 543,00)	0,446 §
Duração da psoríase (anos), n=60	11,46±12,4	-	-
PASI	9,19±9	-	-
Uso de tratamento tópico, n=60	23 (38,3%)	-	-
C. abdominal, cm, <i>mediana (Q1; Q3)</i>	100,00 (90,63; 110,50)	90,75 (101,00; 109,00)	0,941 §
Colesterol Total, mg/dL, <i>média±DP</i>	196,76 ± 44,61	198,11 ± 45,25	0,887 **
LDL, mg/dL, <i>média±DP</i>	115,75 ± 38,33	117,12 ± 35,53	0,862 **
HDL, mg/dL, <i>média±DP</i>	48,15 ± 11,96	48,12 ± 10,38	0,992 **
TG., mg/dL, <i>mediana (Q1; Q3)</i>	133,00 (93,00; 210,00)	90,50 (134,00; 208,00)	0,810 §
GJ, mg/dL, <i>mediana (Q1; Q3)</i>	89,00 (82,00; 96,00)	81,00 (87,00; 103,00)	0,864 §
PCR, mg/L, <i>mediana (Q1; Q3)</i>	2,90 (1,20; 6,30)	0,80 (1,60; 2,50)	0,007 §
VHS, mm/h, <i>mediana (Q1; Q3)</i>	13,00 (5,00; 22,00)	9,00 (17,00; 24,50)	0,287 §
25-OH-D, ng/ml, <i>média±DP</i>	34,68 ± 10,00	34,59 ± 13,24	0,968 **

(*) Qui-Quadrado (**) t Student (§) Mann-Whitney

IES, Índice de exposição solar; IMC, Índice de massa corporal; PASI, *Psoriasis Area Severity Index*; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; PCR, Proteína C reativa; TG., triglicerídeos; 25OHD, 25-OH-vitamina D; GJ, glicemia de jejum; VHS, Velocidade de hemossedimentação

Grafico 1: Correlação positiva entre PASI e PCR ($r=0,40$, $p=0,02$, teste de correlação de Pearson)



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 2: Características demográficas, clínicas e laboratoriais do GP (n=60), categorizadas quanto à gravidade pelo instrumento PASI.

Variáveis	PASI		p-valor
	Leve n=41	Moderada/Grave n=19	
Idade, anos, <i>média±DP</i>	41,71 ± 13,44	51,44 ± 15,54	0,018 *
Sexo			
Masculino	17 (41,5%)	12 (63,2%)	0,118***
Feminino	24 (58,5%)	7 (36,8%)	
IES, hs semanais x área corporal exposta, <i>Mediana (Q1;Q3)</i>	187,25 (84,78; 432,25)	187,62 (99,56; 470,87)	0,841 **
IMC, kg/m ² , <i>média±DP</i>	28,01 ± 4,71	30,86 ± 4,66	0,033 *
Circunferência abdominal, cm, <i>Mediana (Q1;Q3)</i>	99,00 (86,00; 109,00)	106,00 (98,50; 116,00)	0,026 **
Colesterol Total, mg/dL, <i>média±DP</i>	197,38 ± 43,79	195,47 ± 47,48	0,880 *
LDL, mg/dL, <i>média±DP</i>	117,22 ± 38,41	112,75 ± 39,02	0,681 *
HDL, mg/dL, <i>média±DP</i>	48,04 ± 13,64	48,36 ± 7,75	0,909 *
Triglicerídeos, mg/dL, <i>média±DP</i>	158,18 ± 79,37	171,84 ± 102,76	0,577 *
Glicemia de jejum, mg/dL, <i>Mediana(Q1;Q3)</i>	89,00 (82,00; 95,00)	90,00 (81,00; 116,00)	0,404 **
VHS, mm/h, <i>Mediana(Q1;Q3)</i>	10,00 (4,00; 21,00)	18,00 (10,00; 24,00)	0,143 **
PCR, mg/dL, <i>Mediana(Q1;Q3)</i>	2,10 (0,95; 4,75)	4,30 (2,50; 9,40)	0,016 **
25-OH-vitamina D, ng/ml., <i>média±DP</i>	35,80 ± 10,37	32,27 ± 8,94	0,206 *

(*) Teste t Student (**) Teste de Mann-Whitney (***) Qui-Quadrado

PASI, *Psoriasis Area Severity Index*; IES, Índice de exposição solar; IMC, Índice de massa corporal; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; PCR, Proteína C Reativa; VHS, Velocidade de Hemossedimentação.

Em relação à distribuição de frequência de insuficiência (<30ng/ml) ou deficiência (<20 ng/ml) de vitamina D no GP e no GC, não foi observada diferença estatisticamente significativa (tabela 3).

Tabela 3: Distribuição de frequência de deficiência e insuficiência de 25(OH)D no GP e no GC

Variáveis	Grupo		RP	RP IC 95%	p-valor
	GP (n=60) n (%)	GC (n=37) n (%)			
25-OH- D, ng/ml					
< 30	18 (30,0)	17 (45,9)	0,75	0,53 – 1,09	0,112 *
≥ 30	42 (70,0)	20 (54,1)	1,00	---	
< 20	2 (3,3)	3 (8,1)	0,63	0,21 – 1,88	0,336 **
≥ 20	58 (96,7)	34 (91,9)	1,00	---	

(*) Teste Qui-Quadrado (**) Teste Exato de Fisher

25-OH-D, 25-OH-vitamina D; RP, Razão de Prevalência.

Quando analisados individualmente os pacientes com psoríase (n=60), não foi observada diferença de distribuição de frequência das variáveis do estudo, quando estratificadas de acordo com os níveis vitaminas D (maiores que >30ng/ml e inferiores a 30ng/ml), com exceção do PASI, onde observamos que os pacientes com doença leve possuíam, com maior frequência, níveis de vitamina D acima de 30ng/ml (tabela 4 e 5). Os pacientes com psoríase e com níveis de vitamina D<30ng/ml apresentaram menor exposição solar (IS) que os pacientes com vitamina D >30ng/ml (176±186,96 vs. 351,74±380,03, p=0,038, Mann-Whitney para amostras independentes).

Tabela 4: Distribuição de frequência das variáveis clínicas estudadas entre os diferentes níveis de 25(OH)D

Variáveis	Vitamina D		RP	RP IC 95%	p-valor
	< 30 ng/ml (alterada)	≥30 ng/ml			
	n (%)	n (%)			
Sexo					
Masculino	9 (50,0)	20 (47,6)	1,00	---	0,866 *
Feminino	9 (50,0)	22 (52,4)	0,94	0,43 – 2,03	
Fototipo					
I – III	11 (61,1)	27 (64,3)	1,00	---	0,815 *
IV ou mais	7 (38,9)	15 (35,7)			
IMC (kg/m²)					
≥ 25	15 (83,3)	35 (83,3)	1,00	0,35 – 2,82	1,000 **
≥ 30	6 (33,3)	17 (40,5)	0,80	0,35 – 1,84	0,602 *
PASI					
Leve (<10)	9 (50,0)	32 (76,2)	1,00	---	0,046 *
Moderada- grave (≥10)	9 (50,0)	10 (23,8)	2,16	1,02 – 4,55	
Tratamento tópico					
Não	11 (61,1)	26 (61,9)	0,98	0,44 – 2,16	0,954 *
Sim	7 (38,9)	16 (38,1)	1,00	---	

(*) Teste Qui-Quadrado (**) Teste Exato Fisher

IMC, Índice de massa corporal; PASI, *Psoriasis Area Severity Index*;

Tabela 5: Distribuição de frequência das variáveis laboratoriais estudadas entre os diferentes níveis de 25(OH)D

Variáveis	Vitamina D		RP	RP IC 95%	p-valor
	< 30 ng/ml (alterada)	≥30 ng/ml			
	n (%)	n (%)			
Glicemia (mg/dL)					
≥ 110	4 (22,2)	3 (7,1)	2,16	0,99 – 4,73	0,182 **
< 110	14 (77,8)	39 (92,9)	1,00	---	
Colesterol Total (mg/dL)					
≥ 190	9 (50,0)	21 (50,0)	1,00	0,46 – 2,17	1,000 *
< 190	9 (50,0)	21 (50,0)	1,00	---	
LDL (mg/dL)					
≥ 160	3 (16,7)	9 (21,4)	0,80	0,28 – 2,32	1,000 **
< 160	15 (83,3)	33 (78,6)	1,00	---	
HDL (mg/dL)					
≤ 40	3 (16,7)	14 (33,3)	0,51	0,17 – 1,53	0,189 *
> 40	15 (83,3)	28 (66,7)	1,00	---	
Triglicerídeos (mg/dL)					
≥ 150	11 (61,1)	16 (38,1)	1,92	0,86 – 4,27	0,101 *
< 150	7 (38,9)	26 (61,9)	1,00	---	

(*) Teste Qui-Quadrado (**) Teste Exato Fisher

LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade;

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, não observamos diferença da média dos níveis de 25(OH)D entre os pacientes com psoríase leve e moderada/grave. Entretanto, os pacientes com psoríase moderada-grave apresentaram, com uma frequência duas vezes maior, níveis de 25(OH)D inferiores a 30ng/ml (deficiência/insuficiência) neste grupo (GP; RP=2,16; IC 95%=1,02-4,55; p= 0.046). Os pacientes com psoríase e níveis de vitamina D menores que 30ng/ml também apresentavam menor exposição solar (p=0,038). Alguns autores que buscaram avaliar a associação entre deficiência de vitamina D e a gravidade da psoríase, levando em consideração a média dos níveis séricos, também não encontraram esta associação (ATWA et al., 2013; GUPTA et al., 2016; MORIMOTO et al., 1990). Por outro lado, existem na literatura resultados discordantes: demonstrando haver correlação inversa entre 25(OH)D e a gravidade da psoríase (CHANDRASHEKAR et al., 2015; GISONDI et al., 2012).

Ao analisar a distribuição de frequência de deficiência de vitamina D, de forma semelhante à nossa, Orgaz-Molina et al., (2013) não encontraram diferença entre o PASI de pacientes com 25(OH)D maior e menor do que 30ng/ml. Não podemos avaliar, pelo desenho do nosso estudo, se os pacientes com doença mais leve têm mais frequentemente níveis de vitamina D acima de 30 ng/ml porque se expõem mais ao sol ou se este achado é causa ou consequência da gravidade da doença.

A maioria dos trabalhos publicados demonstram que os níveis de vitamina D são mais baixos em pacientes com psoríase comparados com pessoas sem a doença (AL-MUTAIRI; EL EASSA; NAIR, 2013; AL-MUTAIRI; SHAABAN, 2014; ATWA et al., 2013; BERGLER-CZOP, BEATA BRZEZIŃSKA-WCISTO, 2016; CHANDRASHEKAR et al., 2015; GISONDI et al., 2012; GUPTA et al., 2016; ORGAZ-MOLINA et al., 2012; RICCERI et al., 2013). No entanto, alguns autores observaram resultados semelhantes ao nosso, onde não foi possível demonstrar diferença entre os níveis de vitamina D dos pacientes com psoríase e sem a doença (MALEKI et al., 2016; MORIMOTO et al., 1990; SOLAK et al., 2016; WILSON, 2013).

Uma meta-análise mais recente revelou que, em estudos com amostras maiores que 80 sujeitos, os pacientes com psoríase exibiam níveis de 25(OH)D significativamente mais baixos que os controles, o mesmo não se observava em estudos com amostras menores. Esta, evidenciou, ainda, uma associação positiva

pequena, mas estatisticamente significativa entre níveis de 25(OH)D e PASI (LEE; SONG, 2018).

Apesar da relação entre vitamina D e psoríase ser objeto de estudo desde a década de 80, ainda não há consenso quanto ao significado destes achados (STABERG et al., 1987). O exato papel da vitamina D na patogenia e severidade da doença ainda não é claro (SOLEYMANI; HUNG; SOUNG, 2015). Os resultados discrepantes da literatura demonstram que este ainda é um tema controverso, não havendo recomendações bem estabelecidas sobre níveis ótimos de 25(OH)D para estes pacientes, bem como protocolos de suplementação que ultrapassem o que já é estabelecido para a homeostase do metabolismo ósseo (DELVIN et al., 2014).

O presente estudo apresentou-se de forma semelhante à tendência encontrada na literatura, cuja frequência de psoríase não diferiu entre os sexos (WHO, 2016). Hagg et al. sugerem que a psoríase pode ser mais grave em homens, mas não observamos diferença em relação à gravidade da psoríase ou dos níveis de vitamina D entre sexos (HAGG et al., 2013). Considerando apenas pacientes com psoríase, as mulheres apresentaram níveis de vitamina D mais baixos que os homens. Esse mesmo achado foi observado por Zuchi et al., (ZUCHI et al., 2015a). Apesar da literatura não apontar diferença de níveis de 25(OH)D considerando idade e sexo na população geral, provavelmente em nossa população encontramos essa diferença porque os homens com psoríase se expunham ao sol muito mais intensamente que as mulheres (HILGER et al., 2014).

Os pacientes com psoríase do presente estudo apresentavam média de idade superior à relatada na literatura, provavelmente porque incluímos apenas os maiores de 18 anos (NEVITT; HUTCHINSON, 1996; SMITH et al., 1993; SPRINGATE et al., 2017; WHO, 2016). Considerando o PASI como critério de gravidade, os pacientes com psoríase moderada-grave eram mais velhos do que os com psoríase leve. Esse achado não é uniforme na literatura (HAJIEBRAHIMI et al., 2018; HELMICK et al., 2014; STABERG et al., 1987).

Quanto à cor, representada pela classificação dos fototipos, encontramos que os fototipos de I a III foram os mais frequentes tanto no GP como no GC. Também não houve diferença significativa na frequência de distribuição dos fototipo nas diferentes gravidades da psoríase. No Brasil, desde a colonização, houve uma mistura de etnias, processo conhecido como miscigenação sendo grande a

prevalência de fototipos intermediários (III e IV). Talvez, por este motivo, não tenha sido possível observar diferenças significativas na prevalência da psoríase entre os diferentes fototipos como as relatadas na literatura, em que a psoríase seria mais frequente em caucasianos (RACHAKONDA; SCHUPP; ARMSTRONG, 2014).

Não encontramos diferença na média de 25(OH)D entre os diferentes fototipos. A literatura é a favor de que existe uma maior prevalência de deficiência de vitamina D e níveis mais baixos da mesma em negros, principalmente que habitam em zonas temperadas, onde há períodos do ano com baixa radiação solar (ALZAMAN et al., 2016; DAWSON-HUGHES, 2004; HAGENAU et al., 2009).

Um autor canadense, em estudo envolvendo pacientes com artrite psoriásica, não evidenciou variações sazonais nos níveis de 25(OH)D entre a região norte e sul do país (TOUMA et al., 2011). Por outro lado, existe na literatura uma tendência a apontar que, devido a diferenças significativas de incidência de radiação ultravioleta (UV), as médias de vitamina D seriam mais elevadas no outono e menores na primavera, coincidindo com as estações subsequentes a maior e menor incidência de radiação UV, respectivamente. A cidade onde foi realizado o nosso estudo está localizada numa região de baixa latitude, não apresentando variações significativas de incidência de raios ultravioleta (UV) ao longo do ano. Por este motivo, não categorizamos as dosagens dos níveis de vitamina D de acordo com estações do ano como foi feito por autores que coletaram sua amostra em regiões temperadas (TIBA; LEAL; CAMPOS, 2011).

Observamos que níveis médios de 25(OH)D da nossa população foram superiores a diversos artigos publicados. (BRUSTAD et al., 2003; GISONDI et al., 2012; HARRIS; DAWSON-HUGHES, 2004; LUPORINI et al., 2005; ZUCHI et al., 2015a). Os sujeitos da presente pesquisa apresentaram índices de exposição solar altos, se comparados a outras publicações, principalmente entre aqueles pacientes do GP com níveis de vitamina D >30ng/mL (HALL et al., 2010). O nível de exposição solar dos nossos pacientes assemelha-se a de britânicos em fim de semana de verão (DIFFEY, 2013).

Segundo Schön e Boehncke (2005), a maioria dos pacientes tem psoríase leve e podem ser controlados apenas com tratamento tópico, estatística em consonância com este estudo, nos quais a maioria dos pacientes apresentou psoríase leve. O PASI médio da nossa população (9,19) é superior ao de população

de pesquisas realizadas em comunidade (média de 2,9), podendo indicar que muitos pacientes procuram atendimento médico apenas quando a gravidade do quadro cutâneo é maior (NEVITT; HUTCHINSON, 1996). Por outro lado, na Turquia, Solak et al., (2016) encontraram, em pacientes ambulatoriais, o valor médio do PASI mais próximo da nossa realidade.

Encontramos níveis de PCR significativamente maiores em pacientes do GP quando comparado com o GC, semelhante ao que é relatado na literatura (BEYGI; LAJEVARDI; ABEDINI, 2014; CHODOROWSKA; WOJNOWSKA; JUSZKIEWICZ-BOROWIEC, 2004; COIMBRA et al., 2010). Observamos além disso, correlação positiva entre PCR e a gravidade da psoríase, mensurada pelo PASI. Podemos inferir que mesmo o PASI sendo um instrumento de avaliação observador-dependente, ele foi adequadamente aplicado em nosso estudo, visto que é esperado que pacientes com doença mais grave apresentem níveis de marcadores inflamatórios mais elevados. A PCR apresenta excelente responsividade a estímulo de fase aguda o que, aliada à ampla concentração e facilidade de medida, faz com que seus níveis séricos sejam usados para monitorar acuradamente a gravidade da inflamação e eficácia do tratamento de infecções e doenças inflamatórias (STEEL; WHITEHEAD, 1994).

Observamos valores semelhantes de VHS entre o GP e GC, não havendo também diferença estatística de seus níveis entre pacientes com doença leve e moderada/grave. Dados da literatura divergem do nosso, encontrando VHS mais elevado em pacientes com psoríase ativa, se comparados a controles (ROCHA-PEREIRA et al., 2004). A (VHS) pode estar elevada em doenças inflamatórias, sendo mais utilizada como monitorização de atividade de doença, tendo pouco valor em indivíduos saudáveis (RITCHLIN; COLBERT; GLADMAN, 2017; SOX; LIANG, 1986).

Não houve diferença estatística entre o IMC do GP e do GC, porém, em ambos a média foi acima de 25 kg/m². Considerando os pacientes do GP, aqueles com doença moderada-grave apresentaram média de IMC maior do que os pacientes com doença leve. O estudo que inicialmente descreveu a associação entre psoríase e fatores de risco cardiovascular (obesidade, diabetes, insuficiência cardíaca) foi publicado em 1995 (HENSELER; CHRISTOPHERS, 1995). Diversos estudos seguiram-se na tentativa de confirmar essa associação (ARMSTRONG;

HARSKAMP; ARMSTRONG, 2012). Orgaz-Molina et al., (2012) encontraram que a média de IMC nos pacientes com psoríase era significativamente maior que em controles.

A literatura reforça a hipótese da obesidade ser mais frequente em pacientes com psoríase severa do que na forma leve da doença (NEIMANN et al., 2006). Ainda assim, existe estudo que não observou essa associação (KINCSE et al., 2015).

Observamos que a circunferência abdominal dos pacientes do GP foi semelhante à do GC, achado condizente com o encontrado por Orgaz-Molina et al. (2013). Ismail e Mohamed (2011), em estudo sobre níveis elevados de adipocinas e sua influência na etiopatogenia da psoríase, encontraram valores de circunferência abdominal semelhantes entre os pacientes com psoríase e controles. Estas proteínas estariam envolvidas na modulação do ambiente inflamatório em pacientes com psoríase, podendo participar no desenvolvimento e manutenção da doença, bem como de suas comorbidades (ISMAIL; MOHAMED, 2011). A circunferência abdominal dos pacientes com psoríase leve foi, em média, menor que nos pacientes com psoríase moderada-grave. A literatura também é consistente com esses achados (PETRIDIS et al., 2018; TOBIN et al., 2014).

Não encontramos diferença significativa entre GP e GC, bem como em relação às diferentes gravidades da psoríase quanto à glicemia de jejum e perfil lipídico (HDL, LDL, triglicerídeos). Na literatura, podemos encontrar estudos mostrando associação entre síndrome metabólica e psoríase, porém a frequência de alterações dessas variáveis, bem como associações entre estas e a psoríase e a sua gravidade não é uniforme, ora se assemelhando, ora divergindo dos nossos achados (GISONDI et al., 2007; LAKSHMI; NATH; UDAYASHANKAR, 2014; NEIMANN et al., 2006; PISKIN et al., 2003).

Este estudo apresenta limitações. Muitos pacientes utilizam tratamentos tópicos sem prescrição médica. Em nosso estudo, 38,3% estavam em uso de corticoides tópicos no momento da avaliação, sem prescrição médica. Talvez, o seu uso possa ter influenciado na avaliação de parâmetros como vermelhidão, espessura e descamação que compõem o PASI. Um estudo argentino também observou frequência semelhante de automedicação (KIVELEVITCH et al., 2012).

Nossa amostra foi recrutada por conveniência, o que pode ter selecionado pacientes com maior gravidade da doença e que, por conta disso, são os que mais frequentemente procuram atendimento médico. Além disso, por ser um estudo observacional, não podemos, a partir dele, estabelecer uma relação de causa e efeito entre psoríase e sua gravidade e níveis baixos ou maior prevalência de insuficiência/deficiência de 25(OH)D, assim como para os achados relativos à síndrome metabólica.

A vitamina D e sua associação com a psoríase e sua gravidade é um tema amplamente discutido na literatura científica atualmente. Ainda não existe uniformidade quanto à associação entre ambas. A síndrome metabólica também é frequentemente associada à psoríase. Desconhece-se a mesma é um dos fatores predisponentes à psoríase ou se é consequência do ambiente inflamatório que a psoríase promove. São necessários estudos adicionais para estabelecer recomendações específicas tanto de valores de referência para vitamina D como de doses de reposição para pacientes com psoríase, assim como já é determinado para o metabolismo ósseo. A literatura, até o momento, direciona para uma abordagem multidisciplinar do paciente com psoríase, enfatizando diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. O conhecimento se ela seria causa ou efeito da psoríase servirá para otimizar a terapêutica dos portadores de psoríase.

7 CONCLUSÕES

- Não houve associação entre a média dos níveis séricos 25(OH)D e a gravidade da psoríase.
- Não houve diferença nos níveis séricos de 25(OH)D entre os pacientes do GP e GC.
- Não houve diferença de frequência de insuficiência/deficiência de vitamina D entre os pacientes do GP e GC.
- Excetuando a PCR, que teve níveis mais elevados no GP, não foram observadas diferenças quanto às demais variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais avaliadas nos dois grupos.
- Quando categorizados quanto à gravidade pelo PASI, os pacientes com psoríase moderada-grave eram mais velhos, apresentaram IMC e circunferência abdominal maiores e PCR mais elevada que os pacientes com a forma leve.
- Considerando apenas os pacientes com psoríase, os pacientes com PASI >10 (doença moderada-grave) tinham 2 vezes mais chance de apresentar vitamina D <30 ng/ml (insuficiente/deficiente).

REFERÊNCIAS

- ADORINI, L.; PENNA, G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. **Human Immunology**, v. 70, n. 5, p. 345–352, 2009.
- AL-MUTAIRI, N.; EL EASSA, B.; NAIR, V. Measurement of vitamin D and cathelicidin (LL-37) levels in patients of psoriasis with co-morbidities. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 79, n. 4, p. 492–496, 2013.
- AL-MUTAIRI, N.; SHAABAN, D. Effect of Narrowband Ultraviolet B Therapy on Serum Chronic Plaque Psoriasis. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 18, n. 1, p. 43–48, 2014.
- ALZAMAN, N. S. et al. Vitamin D status of black and white Americans and changes in vitamin D metabolites after varied doses of vitamin D supplementation. **Am J Clin Nutr**, v. 104, p. 205–14, 2016.
- ANTICO, A. et al. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, n. 2, p. 127–136, 2012.
- ARMSTRONG, A. W.; HARSKAMP, C. T.; ARMSTRONG, E. J. The association between psoriasis and obesity : a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Nutrition and Diabetes**, v. 2, n. 12, p. 1–6, 2012.
- ASHCROFT, D. M.; PO, A. L. I. W. A. N.; WILLIAMS, H. C. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. **British Journal of Dermatology**, v. 141, n. 2, p. 185–191, 1999.
- ATWA, M. A. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis and its association with disease activity and serum tumor necrosis factor-alpha. **Saudi Medical Journal**, v. 34, n. 8, p. 806–813, 2013.
- AWADALLA, F.; YENTZER, B.; FELDMAN, S. Analysis of vitamin D analogs for treatment of psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2, p. AB157, fev. 2011.
- BARGER-LUX, M. J.; HEANEY, R. P. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 87, n. 11, p. 4952–6, 2002.
- BARKER, J. N. W. N. The pathophysiology of psoriasis. **The Lancet**, v. 338, p. 227–230, 1991.

BENOIT, S.; HAMM, H. Childhood psoriasis. **Clinics in dermatology**, v. 25, n. 6, p. 555–62, 2007.

BERGLER-CZOP, BEATA BRZEZIŃSKA-WCISTO, L. Serum vitamin D level – the effect on the clinical course of psoriasis. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 33, n. 6, p. 445–449, 2016.

BERNARD, F.-X. et al. Keratinocytes under Fire of Proinflammatory Cytokines: Bona Fide Innate Immune Cells Involved in the Physiopathology of Chronic Atopic Dermatitis and Psoriasis. **Journal of allergy**, v. 2012, p. 718725, 2012.

BEYGI, S.; LAJEVARDI, V.; ABEDINI, R. C-reactive protein in psoriasis: A review of the literature. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 6, p. 700–711, 2014.

BINKLEY, N.; RAMAMURTHY, R.; KRUEGER, D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 39, n. 2, p. 287–301, table of contents, jun. 2010.

BISCHOFF-FERRARI, H. Health effects of vitamin D. **Dermatologic Therapy**, v. 23, n. 8, p. 23–30, 2010.

BOUILLON, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. **Nat Rev Endocrinol**, v. 13, n. 8, p. 466–479, 2018.

BRAUN-MOSCOVICI, Y. et al. Vitamin D level : is it related to disease activity in inflammatory joint disease ? **Rheumatology international**, v. 31, p. 493–499, 2011.

BREMMER, S. et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 6, p. 1058–69, dez. 2010.

BRUSTAD, M. et al. Vitamin D status of middle-aged women at 65 – 71oN in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. **Public Health Nutrition**, v. 7, n. 2, p. 327–335, 2003.

CANTORNA, M. T. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Positive Regulator for the Two Anti-Encephalitogenic Cytokines TGF- β 1 and IL-4 Margherita. **The Journal of Immunology**, v. 160, p. 5314–19, 1998.

CANTORNA, M. T. Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 92, n. 1, p. 60–64, 2006.

CASTRO, G. R. et al. Resolution of adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment. **Rheumatology international**, v. 32, n. 5, p. 1313–6, maio 2012.

CHANDRASHEKAR, L. et al. 25-hydroxy vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. **British Journal of Biomedical Science**, v. 72, n. 2, p. 56–60, 2015.

CHEN, S. S. S. S. et al. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation. **Journal of Immunology**, v. 179, p. 1634–1647, 2011.

CHODOROWSKA, G.; WOJNOWSKA, D.; JUSZKIEWICZ-BOROWIEC, M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 18, n. 2, p. 180–183, 2004.

CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D: metabolism. In: **Endocrinology and metabolism clinics of North America**. [s.l.: s.n.]. v. 39p. 243–53, table of contents.

COIMBRA, S. et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 24, n. 7, p. 789–796, 2010.

DANIEL, C. et al. Immune Modulatory Treatment of Trinitrobenzene Sulfonic Acid Colitis with Calcitriol Is Associated with a Change of a T Helper (Th) 1 / Th17 to a Th2 and Regulatory T Cell Profile. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 324, n. 1, p. 23–33, 2008.

DAWSON-HUGHES, B. Racial / ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. **Am J Clin Nutr.**, v. 80, n. 2, p. 1763–1766, 2004.

DELVIN, E. et al. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 51, n. 4, p. 232–247, 2014.

DIFFEY, B. L. Modelling vitamin D status due to oral intake and sun exposure in an adult British population. v. 25, p. 569–577, 2013.

DUFFY, D. L.; SPELMAN, L. S.; MARTIN, N. G. Psoriasis in Australian twins. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 29, n. 3, p. 428–434, set. 1993.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL**. 2009. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2015.

FALKENSTEIN, E. et al. Multiple actions of steroid hormones--a focus on rapid, nongenomic effects. **Pharmacological reviews**, v. 52, n. 4, p. 513–556, 2000.

FERNANDES DE ABREU, D. A.; EYLES, D.; FÉRON, F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34S, p. S265–S277, 2009.

FINAMOR, D. C. et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. **Dermato-Endocrinology**, v. 5, n. 1, p. 222–234, 2013.

FITZPATRICK, T. B. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. **Archives of Dermatology**, v. 124, n. 6, p. 869, 1988.

FRASER, D. R. Vitamin D. **The Lancet**, v. 345, p. 104–107, 1995.

GASPARI, A. A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 54, n. 3 Suppl 2, p. S67-80, mar. 2006.

GAUZZI, M. C. et al. Suppressive Effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Type I IFN-Mediated Monocyte Differentiation into Dendritic Cells: Impairment of Functional Activities and Chemotaxis. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 1, p. 270–276, 2004.

GISONDI, P. et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis : a hospital-based case – control study. **British Journal of Dermatology**, v. 157, n. 1, p. 68–73, 2007.

GISONDI, P. et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. **The British journal of dermatology**, v. 166, n. 3, p. 505–10, 2012.

GLADMAN, D. D. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 64 Suppl 2, p. ii14-7, mar. 2005.

GORMAN, S. et al. Topically Applied 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Enhances the Suppressive Activity of CD4+CD25+ Cells in the Draining Lymph Nodes. **The Journal of Immunology**, v. 179, n. 9, p. 6273–6283, 18 out. 2007.

GOTTLIEB, A. B.; CHAO, C.; DANN, F. Psoriasis comorbidities. **The Journal of dermatological treatment**, v. 19, n. 1, p. 5–21, 2008.

GRIFFITHS, C. E. M.; BARKER, J. N. W. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **The Lancet**, v. 370, p. 263–271, 2007.

GUDJONSSON, J. E.; ELDER, J. T. Psoriasis: epidemiology. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 6, p. 535–546, 2007.

GUERIN, A. et al. Prevalence of autoimmune diseases and other comorbidities in patients with psoriasis in the United States. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 66, n. 4 SUPPL. 1, p. AB7, 2012.

GUILHOU, J. et al. Vitamin D metabolism in psoriasis before and after phototherapy. **Acta Derm Venereol**, v. 70, n. 4, p. 351–4, 1990.

GUPTA, A. et al. Efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy and levels of serum vitamin D3 in psoriasis : A prospective study. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 7, n. 2, p. 87–92, 2016.

HAGENAU, T. et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: An ecologic meta-regression analysis. **Osteoporosis International**, v. 20, n. 1, p. 133–140, 2009.

HAGG, D. et al. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. **Forum for Nordic Dermato-Venerology**, v. 8, n. 5, p. 1–6, 2013.

HAJIEBRAHIMI, M. et al. Young patients with risk factors prevalent in the elderly – differences in comorbidity depending on severity of psoriasis : a nationwide cross-sectional study in Swedish health registers. **Clinical Epidemiology**, v. 10, p. 705–715, 2018.

HALL, L. M. et al. Vitamin D Intake Needed to Maintain Target Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Participants with Low Sun Exposure and Dark Skin Pigmentation Is Substantially Higher Than Current Recommendations. **The Journal of Nutrition**, v. 140, n. 3, p. 542–550, 2010.

HARRIS, S. S.; DAWSON-HUGHES, B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. **American journal of clinical dermatology**, v. 67, p. 1232–1236, 1998.

HEINE, G. et al. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. **British Journal of Dermatology**, v. 163, p. 863–865, 2010.

HELLIWELL, P. S.; PORTER, G.; TAYLOR, W. J. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 66, n. 1, p. 113–7, jan. 2007.

HELMICK, C. G. et al. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003-2006 and 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 47, n. 1, p. 37–45, 2014.

HENSELER, T.; CHRISTOPHERS, E. Disease concomitance in psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 32, n. 6, p. 982–986, 1995.

HERÉDI, E. et al. The prevalence of obesity is increased in patients with late compared with early onset psoriasis. **Annals of epidemiology**, v. 23, n. 11, p. 688–92, nov. 2013.

HILGER, J. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 1, p. 23–45, 2014.

HOLICK, M. F. Vitamin D : importance in the prevention of cancers , type 1 diabetes ,. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, p. 362–371, 2004.

ISMAIL, S. A.; MOHAMED, S. A. Serum levels of visfatin and omentin- 1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. **British Journal of Dermatology**, v. 68, n. 4, p. 654–662, 2011.

JONES, B. J.; TWOMEY, P. J. Issues with vitamin D in routine clinical practice. **Rheumatology**, v. 47, n. July, p. 1267–1268, 2008.

KAMANGAR, F. et al. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. **The Journal of dermatological treatment**, v. 24, n. 4, p. 261–7, ago. 2013.

KIM, S.; LEE, E. Inverse relation between serum vitamin D level and severity of psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 128, p. S68, 2008.

KIMBALL, A. B. et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 6, p. 1031–1042, 2008.

KIMBALL, A. B. et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). **The British journal of dermatology**, v. 171, n. 1, p. 137–47, jul. 2014.

KINCSE, G. et al. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. **Journal of Dermatology**, v. 42, n. 7, p. 679–684, 2015.

KIVELEVITCH, D. N. et al. Self-medication and adherence to treatment in psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 51, n. 4, p. 416–419, 2012.

KORN, T. et al. Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. **Seminars in immunology**, v. 19, n. 6, p. 362–71, dez. 2007.

KRIEGEL, M. A.; MANSON, J. E.; COSTENBADER, K. H. Does Vitamin D Affect Risk of Developing Autoimmune Disease?: A Systematic Review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 40, n. 6, p. 512–531, 2011.

KRUEGER, G. G. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, n. 6, p. 821–33, dez. 2002.

LAGISHETTY, V.; LIU, N. Q.; HEWISON, M. Vitamin D metabolism and innate immunity. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 347, n. 1–2, p. 97–105, 2011.

LAKSHMI, S.; NATH, A. K.; UDAYASHANKAR, C. Metabolic syndrome in patients with psoriasis: A comparative study. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 5, n. 2, p. 132–138, 2014.

LEBWOHL, M. Psoriasis. **The Lancet**, v. 361, n. 9364, p. 1197–1204, abr. 2003.

LEE, Y. H.; SONG, G. G. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. **Clinical and Experimental Dermatology**, p. 1–7, 2018.

LEHMAN, B.; MEURER, M. Vitamin D metabolism. **Dermatologic Therapy**, v. 23, p. 2–12, 2010.

LEMIRE, J. M. et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. **Journal of Clinical Investigation**, v. 74, n. 2, p. 657–661, 1984.

LIBLAU, R. S.; SINGER, S. M.; MCDEVITT, H. O. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. **Immunology today**, v. 16, n. 1, p. 34–8, 1995.

LUPORINI, G. et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 o 34'S), Brazil. **Osteoporosis International**, v. 16, p. 1649–1654, 2005.

MALEKI, M. et al. Serum 25-OH Vitamin D Level in Psoriatic Patients and Comparison With Control Subjects. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 20, n. 3, p. 2017–210, 2016.

MANSON, J. E. et al. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 19, p. 1817–1820, 2016.

MARQUES, S. A. Consenso Brasileiro de Psoríase. **Consenso Brasileiro de Dermatologia**, p. 1–105, 2001.

MEROLA, J. F. et al. No association between vitamin D intake and incident psoriasis among US women. **Archives of Dermatological Research**, v. 306, n. 3, p. 305–307, 2014.

MILLER, J.; GALLO, R. L. Vitamin D and innate immunity. **Dermatologic Therapy**, v. 23, p. 13–22, 2010.

MITRI, J.; MURARU, M.; PITTAS, A. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. **European journal of clinical nutrition**, v. 65, n. 9, p. 1005–15, 2011.

MORA, J. R.; IWATA, M.; VON ANDRIAN, U. H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. **Nature reviews. Immunology**, v. 8, n. 9, p. 685–98, 2008.

MORIMOTO, S. et al. An open study of vitamin D3 treatment in psoriasis vulgaris. **British Journal of Dermatology**, v. 115, p. 421–429, 1986.

MORIMOTO, S. et al. Inverse relation between severity of psoriasis and serum 1, 25 - dihydroxy- vitamin D level. **Journal of Dermatological Science**, v. 1, p. 277–282, 1990.

MORIMOTO, S.; YOSHIKAWA, K. Psoriasis and Vitamin D3 a review of our experience. **Archives of dermatology**, v. 125, n. Fig 1, p. 231–234, 1989.

NAKAJIMA, H. et al. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. **Archives of Dermatological Research**, v. 303, n. 6, p. 451–455, 2011.

NAST, A. et al. Guidelines on the Treatment of Psoriasis Vulgaris S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. **Journal of the German Society of Dermatology**, v. 9, n. Band 9, p. 1–95, 2011.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. **Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride**. 1997.

NATURE PUBLISHING GROUP. Taming psoriasis with vitamin D. **Nature Physics**, v. 473, n. 7347, p. 257, 15 maio 2011.

NEIMANN, A. L. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **Journal of American Academy Dermatology**, v. 55, n. 5, p. 829–835, 2006.

NEVITT, G. J.; HUTCHINSON, P. E. Psoriasis in the community: Prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. **British Journal of Dermatology**, v. 135, n. 4, p. 533–537, 1996.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. **Report of a World health Organization Consultation**, 2000.

ORGAZ-MOLINA, J. et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 67, n. 5, p. 931–8, 2012.

ORGAZ-MOLINA, J. et al. Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 6, p. 938–946, 2013.

PEHZMAN, S.; SCHMOTZER, B.; VOLKMAN, H. Behavioral factors that associate with psoriasis expression amongst monozygotic twins. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2, p. AB148, fev. 2011.

PEREZ, A et al. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. **The British journal of dermatology**, v. 134, n. 6, p. 1070–8, 1996.

PETHO, Z. et al. Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 7, p. 1965–1970, 2015.

PETRIDIS, A. et al. A multicenter, prospective, observational study examining the impact of risk factors, such as BMI and waist circumference, on quality of life improvement and clinical response in moderate-to-severe plaque-type psoriasis patients treated with infliximab in. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 5, p. 768–775, 2018.

PISKIN, S. et al. Serum Lipid Levels in Psoriasis. **Yonsei Medical Journal**, v. 44, n. 1, p. 24–26, 2003.

PITTAS, A. G. et al. The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Nondiabetic Adults. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p. 980–986, 2007.

PŁUDOWSKI, P. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. v. 64, n. 4, p. 319–327, 2013.

RACHAKONDA, T. D.; SCHUPP, C. W.; ARMSTRONG, A. W. Psoriasis prevalence among adults in the United States. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 3, p. 512–516, 2014.

RAYCHAUDHURI, S.; FARBER, E. The prevalence of psoriasis in the world. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 15, p. 16–17, 2001.

REICHEL, H. et al. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 84, n. 10, p. 3385–3389, 1987.

RICCERI, F. et al. Vitamin D: Serum level and its correlation with psoriasis severity. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 68, n. 4, p. 512–2, abr. 2013.

RIGBY, W. F. C. et al. Comparison of the effects of 1,25dihydroxyvitamin D3 on T lymphocyte subpopulations. **Eur. J. Immunol**, v. 17, p. 563–566, 1987.

RIGBY, W. F. C.; STACY, T.; FANGER, M. W. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). **Journal of Clinical Investigation**, v. 74, n. 4, p. 1451–1455, 1984.

RITCHLIN, C. T.; COLBERT, R. A.; GLADMAN, D. D. Psoriatic Arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 10, p. 957–970, 2017.

ROBINSON, A.; KARDOS, M.; KIMBALL, A. B. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 66, n. 3, p. 369–75, mar. 2012.

ROCHA-PEREIRA, P. et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 150, n. 5, p. 917–928, 2004.

ROMANI, J. et al. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 166, p. 1237–1244, 2012.

ROSS, A. C. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 1, p. 53–58, 2011.

SCHÖN, M. P.; BOEHNCKE, W.-H. Psoriasis. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 18, p. 1899–1912, 2005.

SMITH, A. E. et al. Bimodality in Age of Onset of Psoriasis, in Both Patients and Their Relatives. **Dermatology**, v. 186, p. 181–186, 1993.

SMITH, E. L. et al. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis effective therapy for psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 516–528, 1988.

SMOLDERS, J. et al. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. **Journal of Neuroimmunology**, v. 194, n. 1–2, p. 7–17, 2008.

SOLAK, B. et al. Bone Mineral Density, 25-OH Vitamin D and Inflammation in Patients with Psoriasis. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 32, n. 3, p. 153–160, 2016.

SOLEYMANI, T.; HUNG, T.; SOUNG, J. The role of vitamin D in psoriasis: A review. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 4, p. 383–392, 2015.

SOX, H. C.; LIANG, M. H. The Erythrocyte Sedimentation Rate: Guidelines for Rational Use. **Guidelines for Rational Use." Annals of internal medicine**, v. 104, n. 4, p. 515–523, 1986.

SPRINGATE, D. A. et al. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. **British Journal of Dermatology**, v. 176, n. 3, p. 650–658, 2017.

STABERG, B. et al. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. **Acta Derm Venereol.**, v. 67, n. 1, p. 68–68, 1987a.

STABERG, B. et al. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 67, n. 1, p. 65–8, 1987b.

STEEL, D. M.; WHITEHEAD, A. S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. **Immunology Today**, v. 15, n. 2, p. 81–88, 1994.

STERRY, W.; STROBER, B. E.; MENTER, A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. **The British journal of dermatology**, v. 157, n. 4, p. 649–55, 2007.

SWINDELL, W. R. et al. Heterogeneity of inflammatory and cytokine networks in chronic plaque psoriasis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, 2012.

TIBA, C.; LEAL, S. S.; CAMPOS, M. H. Radiação Solar UV Máxima para o Estado de Pernambuco. **Avances en Energias Renovables Y Medio Ambiente**, v. 15, p. 115–121, 2011.

TOBIN, A. M. et al. Body mass index, waist circumference and HOMA-IR correlate with the Psoriasis Area and Severity Index in patients with psoriasis receiving phototherapy. **British Journal of Dermatology**, v. 171, n. 2, p. 436–438, 2014.

TOLLEFSON, M. M. et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 6, p. 979–87, jun. 2010.

TOOSSI, P. et al. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in patients with acne vulgaris and its association with disease severity. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolis**, v. 12, n. 3, p. 238–242, 2015.

TOUMA, Z. et al. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. **Arthritis Care & Research**, v. 63, n. 10, p. 1440–1447, 2011.

VERSTUYF, A. et al. Vitamin D: a pleiotropic hormone. **Kidney international**, v. 78, n. 2, p. 140–5, 2010.

VURAL, M. et al. Evaluation of Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Premenapausal Psoriasis Patients. **Türk Osteoporoz Dergisi**, v. 20, n. 3, p. 93–97, 2014.

WATAD, A. et al. Seasonality and autoimmune diseases : The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. **Journal of Autoimmunity**, p. 1–18, 2017.

WEIGLE, N.; MCBANE, S. Psoriasis. **American Family Physician**, v. 87, n. 9, p. 626–633, 2013.

WHO. Global Report on Psoriasis. 2016.

WILSON, P. B. Serum 25-hydroxyvitamin D status in individuals with psoriasis in the general population. **Endocrine**, v. 44, n. 2, p. 537–539, 2013.

WORTSMAN, J. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **Am J Clin Nutr**, v. 72, p. 690–693, 2018.

WULF, H. C. The relation between skin disorders and vitamin D. **The British journal of dermatology**, v. 166, n. 3, p. 471–2, mar. 2012.

ZOLER, M. L. Psoriasis appears to drive up cardiovascular risks. **Internal Medicine News**, v. 44, n. 7, p. 1, 2011.

ZUCHI, M. F. et al. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 3, p. 430–2, 2015a.

ZUCHI, M. F. et al. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 3, p. 430–432, 2015b.

APÊNDICE A – FICHA CLÍNICA

Nome: _____ f: _____

Prontuário: _____

Idade: _____ anos Sexo: F MFototipo: I II III IV V VI

Tempo de duração da doença: _____ anos

Tempo de exposição solar: _____ horas por semana

Porcentagem da Superfície Corporal Exposta: _____ %

Índice de exposição Solar: _____

Peso: _____ Kg

Altura: _____ m

Circunferência Abdominal: _____ cm

Índice de Massa Corpórea: _____ kg/m²

PASI: _____

Presença de psoríase ungueal: _____

Tratamento tópico: sim Não

Dados Laboratoriais:

25-OH-vitamina D: _____

PCR: _____

VHS: _____

CT: _____ LDL: _____ HDL: _____ TG: _____

Glicemia de Jejum: _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO-UFPE

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: **Níveis séricos de vitamina D de acordo com a gravidade da psoríase**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a): **Marcela de Lima Vidal, contato: Av. Santos Dumont, 815, apt. 202, Afritos. CEP – 52041-060. F: 9986-8807, e-mail: marcelaividal@hotmail.com** e está sob a orientação de: **Ângela Luzia Branco Pinto Duarte, e-mail: angelabduarte@hotmail.com**. Também participam também desta pesquisa: **Cláudia Marques e Silvana Maria Moraes Cavalcanti**

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assinie ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

A Pesquisa tem como objetivo verificar se o nível de vitamina no sangue está associado a quadro mais grave de psoríase. Para isto será realizado questionário com informações contendo (idade, sexo, ocupação), será mensurado peso e altura dos participantes, bem como a avaliação clínica pelo exame cutâneo da pele da gravidade da psoríase. Em seguida será coletado 10ml de sangue (2 colher de sopa) para dosagem do nível de vitamina D.

Todas estas informações serão coletadas em uma única etapa e os participantes não sofrerão quaisquer alterações no tratamento em curso em virtude da pesquisa.

RISCOS diretos para o voluntário: a punção venosa pode causar dor ao paciente, bem como a possibilidade de haver acidentes de punção ocasionando hematomas. A avaliação clínica de peso, altura e exame cutâneo pode ser fonte de constrangimento ao sujeito da pesquisa. Em caso de quaisquer prejuízos o pesquisador principal se responsabiliza em fazer o que estiver ao alcance para amenizá-lo ou revertê-lo.

BENEFÍCIOS diretos e indiretos: Os benefícios imediatos ao sujeito da pesquisa será conhecer seus níveis sanguíneos de vitamina D sem quaisquer custos, dosagem que não é fornecida pelo Sistema Único de Saúde. Esta vitamina é muito importante para a constituição do osso, portanto, se o participante for detectado com níveis baixos ou insuficientes se beneficiaria da sua reposição. (OBS: a reposição de vitamina D não é de responsabilidade do pesquisador). Os benefícios indiretos com esta pesquisa seria produção de conhecimento a respeito de se níveis baixos de vitamina D são frequentes ou não nos pacientes com psoríase

mais grave podendo servir para que a dosagem deste componente seja incorporada no cuidado aos portadores de psoríase.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevista, resultado de exames laboratoriais e exame clínico), ficarão armazenados em (pastas de arquivo e computador pessoal), sob a responsabilidade do pesquisador principal, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **Níveis séricos de vitamina D de acordo com a gravidade da psoríase** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data

Assinatura do participante:

02 testemunhas:

ANEXO A – CÁLCULO DO CRITÉRIO DE GRAVIDADE PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX (PASI)

(ASHCROFT; PO; WILLIAMS, 1999)

O sistema de pontuação *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) contempla 4 regiões corporais: a cabeça (h), as extremidades superiores (u), tronco (t) e extremidades inferiores (l), correspondendo a respectivamente 10%, 20%, 30% e 40% da área de superfície corporal total. À área de envolvimento da psoríase para cada uma das quatro regiões é atribuído um valor numérico (A) de 0 a 6 correspondendo a 0-100% de envolvimento:

0 para sem envolvimento.

1 para < 10%;

2 para 10 a < 30%;

3 para 30 a < 50%;

4 para 50 a < 70%;

5 para 70 a < 90%;

6 para 90 a 100%.

Para cada região região eritema (E), induração (I) e descamação (D), são pontuados de acordo com uma escala five point:

0 para sem envolvimento;

1 para leve

2 para moderado

3 para acentuado

4 muito acentuado

Estes dados serão utilizados para preencher a seguinte tabela:

PARÂMETROS A SEREM AVALIADOS NO PASI								
	Extensão	Varia	Vermelhidão	Varia	espessura	Varia	descamação	Varia
Cabeça e pescoço		0-10 (0,5)		0-4		0-4		0-4
MMSS		0-20 (1)		0-4		0-4		0-4

Tronco		0-30 (1)		0-4		0-4		0-4
MMII		0-40 (1)		0-4		0-4		0-4

O escore de PASI é então calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$ASI.0'1Ah(Eh.lh.Dh).0'2Au(Eu.lu.Du) . 0'3At (Et.It.Dt).0'4Al(EI.II.DI).$$

Para o cálculo do PASI os dados obtidos na tabela serão plotados no recurso disponível em: http://www.pasitraining.com/calculator/step_1.php.

O PASI varia em incrementos de 01 unidade de zero a 72. Os maiores escores representam um maior grau de severidade da psoríase. A psoríase é classificada leve quando o PASI é menor 10 e moderada-grave quando o PASI é maior ou igual a 10

ANEXO B – CÁLCULO DO ÍNDICE SOLAR

(BARGER-LUX; HEANEY, 2002) (HALL et al., 2010)

Índice solar = tempo de exposição (horas) x área de superfície corporal exposta

Região do corpo	Tipo de vestimenta	% ASC exposta
Cabeça	Nenhuma	4
	Capacete	3
	Boné	2
	Chapéu de aba	1
Pescoço	Nada	2
	Com lenço	0
Tronco/Braços	Nada	47
	Biquini	42
	Camiseta regata	18
	Camiseta	10
	Manga três quartos	3
	Manga comprida	0
Mãos	Nada	4
	Com luvas	0
Pernas	Biquíni/sunga	38
	Short/saia	24
	Bermuda/saia no joelho	8
	Calça comprida	0
Pés	Nada	2
	Sandália	1,5
	Sapato fechado	0
	TOTAL	

**ANEXO C – CLASSIFICAÇÃO DOS FOTOTIPOS DE PELE SEGUNDO
FITZPATRICK
(FITZPATRICK, 1988)**

A mais famosa classificação dos fototipos cutâneos é a escala Fitzpatrick, criada em 1976 pelo dermatologista e diretor do departamento de Dermatologia da Escola de Medicina de Harvard, Thomas B. Fitzpatrick.

Fitzpatrick classificou a pele em fototipos a partir da capacidade de cada pessoa em se bronzear sob exposição solar e sua sensibilidade e tendência a ficar vermelhas sob os raios solares. Através de visualizações empíricas elaborou uma escala classificando a pele de cada um como sendo potencialmente de uma das seis classificações listadas a seguir (grupo, eritema, pigmentação e sensibilidade ao Sol).

I – Branca – Sempre queima – Nunca bronzeia – Muito sensível ao Sol

II – Branca – Sempre queima – Bronzeia muito pouco – Sensível ao Sol

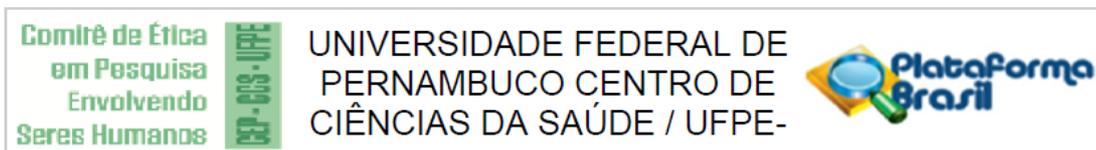
III – Morena clara – Queima (moderadamente)– Bronzeia (moderadamente) – Sensibilidade normal ao Sol

IV – Morena moderada – Queima (pouco) – Sempre bronzeia – Sensibilidade normal ao Sol

V – Morena escura – Queima (raramente) – Sempre bronzeia – Pouco sensível ao Sol

VI – Negra – Nunca queima – Totalmente pigmentada – Insensível ao Sol

ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A GRAVIDADE DA PSORÍASE

Pesquisador: MARCELA DE LIMA VIDAL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40652514.9.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 973.629

Data da Relatoria: 04/03/2015

Apresentação do Projeto:

A psoríase é uma doença inflamatória crônica imunologicamente mediada que atinge primariamente a pele e articulações. Atualmente é amplamente aceito o caráter multissistêmico dessa dermatose podendo inclusive predispor à síndrome metabólica. Sabe-se que pacientes com psoríase apresentam níveis séricos de vitamina D mais baixos que a população saudável, porém ainda é controverso se existe associação destes níveis com

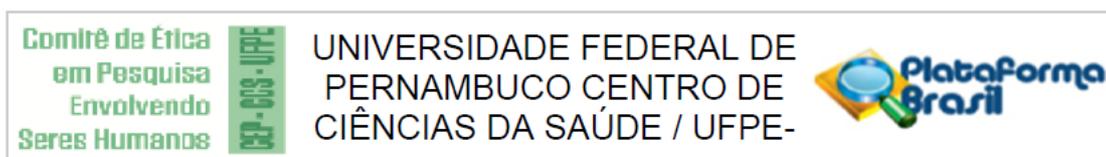
a gravidade da psoríase. Este estudo é corte transversal com grupo de comparação interna que tem o objetivo de verificar se existe associação entre os níveis de 25-OH-vitamina D e a gravidade da psoríase. A amostra será por conveniência e os participantes serão recrutados nos ambulatórios de Dermatologia do Hospital das Clínicas e Oswaldo Cruz no período de fevereiro a agosto de 2015. O desfecho a ser estudado será o

nível sérico de 25-OH-vitamina D e as variáveis independentes serão gravidade da psoríase, PCR, idade, sexo, tempo de doença, cor da pele, exposição solar e obesidade. Os dados serão analisados utilizando o programa SPSS e será considerado significativo um p menor que 0,05.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Verificar se existe associação entre os níveis de 25-OH-vitamina D séricos com a severidade da psoríase em placas.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 973.629

Objetivo Secundário:

- Determinar os níveis séricos de 25-OH-vitamina D nos pacientes com psoríase e saudáveis
- Avaliar severidade da psoríase pelo PASI (Psoriasis Area Severity Index) e DLQI (Dermatology Life Quality Index)
- Obter os níveis de PCR nos pacientes com psoríase
- Verificar as associações entre os níveis séricos de vitamina D e idade, sexo, tempo de doença, cor da pele, tempo estimado de exposição solar, obesidade, PCR.
- Verificar as associações entre a severidade da psoríase e idade, sexo, tempo de doença, cor da pele, tempo estimado de exposição solar, obesidade, PCR.
- Comparar os níveis de vitamina D entre pacientes com psoríase e saudáveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A punção venosa pode causar dor ao paciente, bem como a possibilidade de haver acidentes de punção ocasionando hematomas. A avaliação clínica de peso, altura e exame cutâneo pode ser fonte de constrangimento ao sujeito da pesquisa. Em caso de quaisquer prejuízos o pesquisador principal se responsabiliza em fazer o que estiver ao alcance para ameniza-lo ou revertê-lo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este conhecimento pode ser útil para estimular a investigação de hipovitaminose D em pacientes com psoríase, que ainda não é realizada rotineiramente e estimular a realização de futuros ensaios clínicos na tentativa de estabelecer níveis séricos adequados e nortear doses de reposição ideais visando, além do metabolismo ósseo, o sistema imune.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentação dentro dos padrões exigidos

Recomendações:

Não temos recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado não há pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

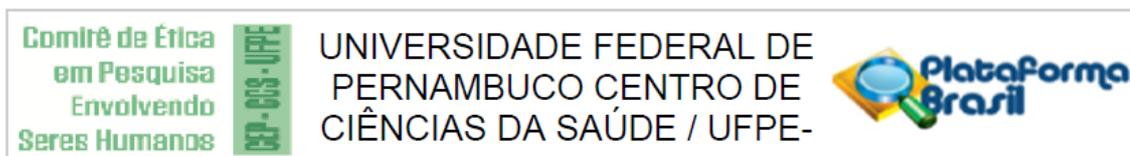
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 973.629

Protocolo avaliado em reunião do Comitê e liberado para o início da coleta de dados.

Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do relatório final - pelo pesquisador - ao Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE via "Notificações".

O CEP, após apreciação desse relatório, emitirá Parecer Consubstanciado pelo sistema Plataforma Brasil.

RECIFE, 05 de Março de 2015

Assinado por:
Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador)

**ANEXO E – ARTIGO ORIGINAL: PSORÍASE MODERADA-GRAVE É ASSOCIADA
A NÍVEIS BAIXOS DE VITAMINA D.**

Article Type: Original Article

(To submit to Journal of European Academy of Dermatology and Venereology)

TÍTULO: MODERATE-SEVERE PSORIASIS IS ASSOCIATED TO LOW LEVELS OF
VITAMIN D.

RUNNING HEAD: Levels of vitamin D in psoriasis

Manuscript counting: 2202 words

3 tables

M L Vidal, MD; ¹

L C Trindade, MD Sc; ¹

C D L Marques MD, PhD; ²

1 Department of Dermatology, Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, Brazil

2 Department of Rheumatology, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil

Source of funding: The study was supported by Fundo de Apoio à Dermatologia (Funaderm)

Conflicts of interest: None.

Corresponding author: Marcela L Vidal, Department of dermatology, Faculdade de Medicina Nova Esperança, Av. Frei Galvão, 12, Zip Code: 58067-698 João Pessoa, Paraíba, Brazil. Phone: +55 83 32445326; E-mail: marcelalvidal@hotmail.com

RESUMO (274 palavras)

Introdução: A literatura relata uma associação entre níveis baixos de vitamina D e psoríase, e, ainda, com a gravidade da doença, porém, o tema permanece controverso.

Objetivo: Verificar associação entre níveis séricos de vitamina D, presença e gravidade da psoríase. Avaliar se existe associação entre os níveis séricos de vitamina D, fototipos de Fitzpatrick e intensidade de exposição solar.

Materiais e métodos: Estudo de corte transversal com 2 grupos de pacientes ambulatoriais: 60 com psoríase em placas e 37 sem doença inflamatória cutânea. Em ambos os grupos, foram coletadas variáveis clínicas, provas de atividade inflamatória e níveis séricos de 25-OH-vitamina D. A gravidade da psoríase foi mensurada pelo *Psoriasis Area Severity Index*. Os grupos foram comparados utilizando os testes t-Student, Mann-Whitney, qui-quadrado e exato de Fisher. Teste de correlação de Pearson foi usado entre PASI e Proteína C reativa (PCR). P-valor <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Os níveis séricos de 25-OH-vitamina D não diferiram entre pacientes com psoríase e o grupo de comparação ($p=0.968$), nem entre pacientes com psoríase leve e moderada-grave ($p=0.206$). Entretanto, os pacientes com psoríase moderada-grave apresentaram com maior frequência níveis insuficientes de vitamina D (<30ng/mL) (RP=2.16; 95%CI: 1.02-4.55) e menor exposição solar em relação a níveis normais. Não encontramos diferença nos níveis de vitamina D entre os diferentes fototipos de Fitzpatrick. **Conclusão:** Não houve associação entre níveis séricos de vitamina D e psoríase. Entretanto, os pacientes com doença moderada-grave apresentaram uma frequência 2 vezes maior de insuficiência de vitamina D em relação a níveis normais (≥ 30 ng/mL), estes pacientes se expuseram menos ao sol. Não houve diferença nos níveis de vitamina D entre os diferentes fototipos de Fitzpatrick.

Palavras-chave: psoríase, vitamina D, psoriasis área severity index.

(2202 words/3000)

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória auto-imune, crônica, com prevalência de 2% na população mundial, que acomete primariamente pele e articulações.¹ A gravidade da doença é mensurada pelo Psoriasis Area Severity Index (PASI), que varia de 0 a 72, podendo ser classificada em moderada a grave quando o escore é igual ou superior a 10.²

A vitamina D é um hormônio que tem como função principal a homeostase do metabolismo ósseo. Cerca de 90% da concentração sérica de vitamina D depende da fotoconversão química que acontece na pele utilizando a radiação ultravioleta (UV) como energia. Portanto a exposição solar é primordial para a síntese de vitamina D.³ Sabe-se que o sistema imune também exibe receptores para essa molécula, conseqüentemente ela poderia desempenhar papel importante na etiopatogenia de doenças auto-imunes como a psoríase. Autores descrevem que a vitamina D atua inibindo angiogênese, proliferação celular e liberação de citocinas inflamatórias.⁴

Atualmente os níveis séricos de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] recomendados para a população saudável é maior que 20ng/mL. Porém, para portadores de doenças inflamatórias e auto-imunes como a psoríase os níveis recomendados são superiores a 30ng/mL.⁵ Sabe-se, ainda, que negros possuem maior predisposição a apresentar deficiência de vitamina D.⁶

Não existe uniformidade da literatura a respeito da associação entre psoríase e deficiência de vitamina D, e desta com a gravidade da doença.⁷ Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar se existe associação entre os níveis séricos de vitamina D, a presença e a gravidade da psoríase.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Estudo de corte transversal incluindo 60 pacientes com psoríase em placas (GP) e 37 pacientes sem doença inflamatória cutânea para o grupo de comparação (GC). Os pacientes foram recrutados por conveniência no ambulatório de Dermatologia da Unidade Pernambucana de Atenção Especializada (Caruaru, Brasil) no período de agosto de 2015 a junho de 2017. Os pacientes do grupo de comparação não apresentavam doença inflamatória cutânea e o motivo da consulta era realizar procedimento cirúrgico dermatológico de caráter estético. Os critérios de inclusão para os pacientes com psoríase foram o diagnóstico clínico da psoríase em placas independente do escore do PASI apresentado no momento do estudo; ausência de tratamento sistêmico antipsoriásico, incluindo fototerapia, por até 3 meses antes do recrutamento e idade acima de 18 anos. Pacientes com outros tipos de psoríase (gutata, eritrodérmica e pustulosa) ou utilizando medicações que pudessem influenciar nos níveis de vitamina D (bifosfonados, corticoides sistêmicos, suplementos de cálcio e vitamina D) foram excluídos do estudo. A coleta de dados foi iniciada após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todos os sujeitos consentiram em participar do estudo (CAAE 40652514.9.3002.5532, número do parecer consubstanciado 973.629).

Avaliação Clínica

Todos os sujeitos foram entrevistados e examinados para a coleta de dados demográficos (idade e sexo) e parâmetros clínicos como o fototipos de Fitzpatrick⁸, Índice Solar (IS, calculado multiplicando-se o tempo de exposição solar em horas semanais pelo percentual de superfície corporal exposta)⁹, circunferência abdominal, peso e altura. O índice de Massa Corporal foi calculado pelo peso (kg) dividido pela altura (m) ao quadrado. Por sua vez, os pacientes com psoríase foram avaliados quanto à duração de doença, ao uso de tratamento tópico e à medida da gravidade da doença pelo Psoriasis Area Severity Index (PASI), que varia de 0 a 72.² Os pacientes com PASI maior ou igual a 10 foram categorizados como psoríase moderada-grave.

Avaliação laboratorial

Foram coletados 8mL de sangue de todos os sujeitos da pesquisa, após 8 horas de jejum, para a análise das variáveis laboratoriais: 25(OH)D (quimioluminescência, ng/mL) e marcadores inflamatórios: velocidade de hemossedimentação (VHS, em mm/h, método automatizado), Proteína C Reativa (PCR, em mg/L, método turbidimetria). Níveis séricos de vitamina D abaixo de 30 ng/mL foram considerados baixos (insuficiente/deficiente).⁵

Análise estatística

Os cálculos estatísticos foram realizados nos *Softwares* STATA/SE 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, U.S.A.) e Excel 2010 (Redmond, WA, U.S.A.). Os dados foram expressos em média, mediana ou percentuais. Para testar a normalidade dos dados foi aplicado o teste Kolmogorov-Smirnov. Para variáveis numéricas na comparação entre dois grupos utilizou-se os testes t-Student quando a distribuição foi normal e Mann-Whitney, quando não passou no teste de normalidade. Na análise de variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou Exato de Fisher. Para testar a correlação entre o PASI e PCR foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Um p-valor<0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Características da amostra

De 97 pacientes selecionados para o estudo, 60 foram do GP e 37 do GC. Em relação à gravidade da psoríase pelo PASI no GP, 19 (31.6%) pacientes apresentavam psoríase moderada-grave. Com exceção da PCR, cuja média dos valores dos pacientes com psoríase foi maior que no grupo de comparação, não houve diferença significativa entre as variáveis estudadas (Tabela 1).

Associação entre aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais e a gravidade da psoríase

Os pacientes com psoríase moderada-grave eram mais velhos, apresentaram IMC e circunferência abdominal mais elevados e níveis de PCR mais altos do que os pacientes com a forma leve da doença (Tabela 2). Foi evidenciada uma correlação positiva entre o PASI e a PCR ($r=0,40$, $p=0,02$).

Associação entre vitamina D e psoríase

Não foi observada diferença entre os níveis séricos de 25(OH)D dos pacientes do GP e GC, Tabela 1. Ao categorizar os níveis de 25(OH)D em <30 ng/mL (insuficiente) e <20 ng/mL (deficiente) também não houve diferença entre os grupos (RP=0.75; 95%CI 0.53-1.09, $p=0.112$ e RP=0.63; 95%CI 0.21-1.88; $p=0.336$).

Associação entre vitamina D e gravidade da psoríase

Não houve diferença na média dos níveis de 25(OH)D entre os pacientes com psoríase leve e moderada-grave, Tabela 2. Ao categorizar-se a 25(OH)D em <30 ng/mL como níveis baixos (deficientes/insuficientes), os pacientes com a doença moderada-grave apresentavam maior frequência de níveis baixos de 25(OH)D (Tabela 3). Os pacientes com psoríase moderada-grave e níveis de 25(OH)D <30 ng/mL apresentaram menor exposição solar (IS) do que os pacientes com 25(OH)D ≥ 30 ng/mL (176 ± 186.96 vs. 351.74 ± 380.03 , $p=0.038$).

Variáveis clínicas de acordo com o sexo em pacientes psoriásicos

Analisando individualmente o grupo com psoríase foi observado que nas mulheres os níveis séricos médios de 25(OH)D foram menores do que os dos homens ($32,08\pm 8,06$ ng/ml vs. $37,46\pm 11,20$ ng/ml, $p=0,039$, test T-student para amostras independentes). No GP a média de idade dos homens foi maior do que a das mulheres ($48,72\pm 16,05$ anos vs. $40,76\pm 12,27$ anos, $p=0,038$) e a exposição solar do sexo masculino foi superior que a do sexo feminino ($400,00\pm 396,00$ hsx% vs. $200\pm 254,00$ hsx%, $p=0,029$).

Discussão:

Em nosso estudo, não observamos diferença da média dos níveis de 25(OH)D entre os pacientes com psoríase leve e moderada-grave. Entretanto, os pacientes com psoríase moderada-grave apresentaram, com uma frequência duas vezes maior, níveis de 25(OH)D inferiores a 30ng/mL (deficiência/insuficiência). Os pacientes com psoríase e níveis 25(OH)D menores que 30ng/mL também apresentavam menor exposição solar (IS). Alguns autores buscaram avaliar associação entre deficiência de vitamina D e a gravidade da psoríase, levando em consideração a média dos níveis séricos e também não encontraram esta associação¹⁰⁻¹⁶. Por outro lado, a literatura apresenta resultados discordantes do nosso, demonstrando haver correlação inversa entre 25(OH)D e a gravidade da psoríase.¹⁷⁻²³ Orgaz-Molina e cols. ao categorizar os pacientes com níveis de vitamina D maior e menor do que 30ng/mL, não encontraram diferença de PASI entre ambos os grupos.²⁴

Os resultados da maioria dos estudos demonstram que os níveis de vitamina D são mais baixos em pacientes com psoríase comparados com pessoas sem a doença.^{10,11,14,15,17,19,21,22} No entanto, outros autores observaram resultados discordantes, à semelhança do nosso, no qual não foi possível demonstrar diferença entre os níveis de vitamina D dos pacientes com psoríase e controles.^{12,16,18,23,25-28}

Uma recente meta-análise revelou que em estudos com amostras maiores que 80 pacientes, os pacientes com psoríase exibiam níveis de 25(OH)D significativamente mais baixos do que os controles, o mesmo não se observava em estudos com amostras menores. Este mesmo estudo evidenciou uma associação positiva pequena, mas estatisticamente significativa entre níveis de 25(OH)D e PASI.⁷

Os níveis de 25(OH)D do nosso estudo foram mais altos do que outros relatados na literatura.^{14,25,29-32} Esse achado pode dever-se ao fato de que a exposição ao sol de nossa população é considerada alta, assemelhando-se a de britânicos no verão.³³ Não houve diferença significativa do Índice Solar entre o GP e o GC, nem entre aqueles com diferentes gravidades da psoríase, porém os pacientes com psoríase que apresentaram vitamina D >30 ng/ml se expuseram mais ao sol. Um estudo na Arábia Saudita concluiu que os pacientes psoriásicos se

expunham mais ao sol do que os controles, achado discordante do relatado por Gisondi e cols.^{10,14}

Nosso estudo apresentou-se de forma semelhante à tendência encontrada na literatura, cuja prevalência de psoríase não diferiu entre os sexos.¹ Considerando apenas pacientes com psoríase, as mulheres apresentaram níveis de vitamina D mais baixos que os homens. Apesar da literatura não apontar diferenças de níveis de 25(OH)D, considerando idade e sexo na população geral, provavelmente em nosso estudo encontramos essa diferença porque os homens com psoríase se expunham ao sol muito mais intensamente do que as mulheres.

A literatura aponta que a psoríase seria mais prevalente em caucasianos.³⁴ Porém não encontramos diferença na prevalência de psoríase entre os fototipos na nossa população, provavelmente porque, no Brasil, desde a colonização, houve uma mistura de etnias, processo conhecido como miscigenação, sendo alta a prevalência de fototipos intermediários (III e IV). Acreditamos que esse mesmo fator contribui para não termos observado diferença de níveis de 25(OH)D entre diferentes fototipos, já que, segundo a literatura a deficiência de vitamina D seria mais frequente em negros.^{6,35,36}

Os níveis dos marcadores inflamatórios dos pacientes em nosso estudo são mais elevados do que é descrito na literatura, inclusive para não portadores de psoríase, possivelmente devido ao ambiente pró-inflamatório e favorável ao aumento do risco cardiovascular que a obesidade proporciona, já que em ambos os grupos a média do IMC caracterizou a população como em sobrepeso a obesa.³⁷ O tecido adiposo secreta citocinas inflamatórias, podendo participar no desenvolvimento e manutenção da psoríase, bem como de suas comorbidades.³⁸ Observamos ainda que os pacientes com psoríase moderada-grave apresentaram IMC e circunferência abdominal mais elevados do que pacientes com a forma leve da doença, mais um achado a favor de que a obesidade pode contribuir para o processo inflamatório. A literatura reforça a hipótese de a obesidade ser mais frequente em pacientes com psoríase severa do que na forma leve da doença.³⁹ Ainda assim, existe estudo que não observou essa associação.²⁰ O tecido adiposo diminui a biodisponibilidade da vitamina D o que pode também ser um fator que contribui para os pacientes com doença moderada-grave, que tinham IMC mais elevado, apresentassem mais frequentemente níveis baixos de vitamina D.⁴⁰

Nosso estudo apresenta limitações. Muitos pacientes utilizavam tratamentos tópicos sem prescrição médica. Em nosso estudo, 38.3% estavam em uso de corticoides tópicos no momento da avaliação. Talvez o seu uso possa ter influenciado na avaliação de parâmetros como vermelhidão, espessura e descamação que compoem o PASI. Um estudo argentino também observou frequência semelhante de automedicação.⁴¹ Contudo observamos uma correlação positiva entre PASI e PCR, o que nos permite inferir que apesar de ser um instrumento observador dependente, o PASI apresentou boa correlação com um marcador objetivo de inflamação como a PCR. A PCR apresenta excelente responsividade a um estímulo de fase aguda o que faz com que seus níveis séricos sejam usados para monitorar acuradamente a gravidade da inflamação e eficácia do tratamento de infecções e doenças inflamatórias.⁴²

Nossa amostra foi recrutada por conveniência, o que pode ter selecionado pacientes com maior gravidade da doença e que por conta disso, mais frequentemente procuram atendimento médico. O PASI médio da população do nosso estudo (9,19) foi superior ao de estudos realizados em comunidade (média de 2,9), podendo indicar que muitos pacientes procuram atendimento médico apenas quando a gravidade do quadro cutâneo é maior.⁴³

Além disso, por ser um estudo observacional, não podemos, a partir dele, estabelecer uma relação de causa e efeito entre psoríase e sua gravidade e a insuficiência/deficiência de 25(OH)D. Não pudemos avaliar se os pacientes com doença mais grave têm, mais frequentemente, níveis de vitamina D inferiores a 30 ng/mL porque se expõem menos ao sol, se este achado é devido a uma síntese ineficaz de vitamina D pela pele mais extensamente lesionada; ou ainda, se os pacientes com psoríase moderada-grave, apresentando níveis frequentemente mais baixos de vitamina D têm prejuízo da função imunomodulatória deste hormônio, levando à maior gravidade da doença.

A vitamina D e sua associação com a psoríase e sua gravidade é um tema amplamente discutido na literatura científica desde a década de 80.⁴⁴ Ainda não existe uniformidade quanto à associação entre ambas ou sobre o exato papel da vitamina D na patogenia e gravidade da doença.⁴⁵ São necessários estudos adicionais para estabelecer recomendações específicas tanto de valores de

referência para vitamina D como de doses de reposição para pacientes com psoríase, assim como já é determinado para o metabolismo ósseo.

Conclusões

Os níveis séricos de vitamina D não diferiram entre pacientes com psoríase e outras dermatoses não inflamatórias, bem como entre as diferentes gravidades da psoríase. Os pacientes com psoríase moderada-grave, contudo, apresentaram 2 vezes mais frequentemente níveis baixos de vitamina D; e além disso, esses pacientes se expuseram menos ao sol do que os pacientes com níveis normais desse hormônio.

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e laboratoriais do Grupo Psoríase (GP) e do Grupo de Comparação (GC).

Variáveis	Grupo		p-valor
	GP	GC	
Sexo feminino	31 (51.7)	21 (56.8)	0.625 ^a
Idade, anos	44.68 ± 14.69	46.62 ± 16.43	0.548 ^b
Fototipo			
I – III	38 (63.3)	29 (78.4)	0.119 ^a
IV- IV	22 (36.7)	8 (21.6)	
C. abdominal, cm	100.00 (90.63; 110.50)	90.75 (101.00; 109.00)	0.941 ^c
IMC, kg/m ²	28.91 ± 4.84	28.50 ± 4.71	0.681 ^b
IS	176.25 (94.14; 352.50)	210.65 (94.70; 543.00)	0.528 ^c
Duração da psoríase (anos) ^d	11.46±12.4	-	-
PASI ^d	9.19±9	-	-
Uso de tratamento tópico ^d	23 (38.3%)	-	-
PCR, mg/L	2.90 (1.20; 6.30)	0.80 (1.60; 2.50)	0.007 ^c
VHS, mm/h	13,00 (5.00; 22.00)	9.00 (17.00; 24.50)	0.287 ^c
25(OH)D, ng/ml	34.68 ± 10.00	34.59 ± 13.24	0.968 ^b

(a) Qui-Quadrado (b) t Student (c) Mann-Whitney;

(d) n=60, somente psoríase;

Os dados foram apresentados pela média±DP, Mediana (Q1; Q3) ou frequência n(%)

C, Circunferência; IMC, Índice de massa corporal; IS, Índice Solar (tempo exposição em horas semanais x % superfície corporal exposta); PASI, *Psoriasis Area severity Index*; PCR, Proteína C reativa; VHS, Velocidade de hemossedimentação; 25(OH)D, 25-OH-vitamina D

Tabela 2: Características demográficas, clínicas e laboratoriais do GP (n=60), categorizadas quanto a gravidade pelo instrumento PASI.

Variáveis	PASI		p-valor
	Leve n=41	Moderada/Grave n=19	
Idade, anos	41.71 ± 13,44	51.44 ± 15.54	0.018^b
Sexo			
Masculino	17 (41.5%)	12 (63.2%)	0.118 ^a
Feminino	24 (58.5%)	7 (36.8%)	
IS	187.25 (84.78; 432.25)	187.62 (99.56; 470.87)	0.841 ^c
IMC, kg/m ²	28.01 ± 4,71	30.86 ± 4.66	0.033^b
Circunferência abdominal, cm	99.00 (86.00; 109.00)	106.00 (98.50; 116.00)	0.026^c
VHS, mm/h	10.00 (4.00; 21.00)	18.00 (10.00; 24.00)	0.143 ^c
PCR, mg/dL	2.10 (0.95; 4.75)	4.30 (2.50; 9.40)	0.016^c
25(OH), ng/mL	35.80 ± 10.37	32.27 ± 8.94	0.206 ^b

(a) Qui-Quadrado (b) t Student (c) Mann-Whitney;

Os dados foram apresentados pela média±DP, Mediana (Q1; Q3) ou frequência n (%)

Abreviações já descritas na Tabela 1

Tabela 3: Distribuição de frequência das variáveis clínicas estudadas entre os diferentes níveis de 25-OH- vitamina D

Variáveis	Vitamina D		RP	RP IC 95%	p-valor
	< 30 ng/mL n (%)	≥30 ng/mL n (%)			
Sexo					
Masculino	9 (50.0)	20 (47.6)	1.00	---	0.866 *
Feminino	9 (50.0)	22 (52.4)	0.94	0.43 – 2.03	
Fototipo					
I – III	11 (61.1)	27 (64.3)	1.00	---	0.815 *
IV ou mais	7 (38.9)	15 (35.7)			
IMC (kg/m²)					
≥ 25	15 (83.3)	35 (83.3)	1.00	0.35 – 2.82	1.000 **
≥ 30	6 (33.3)	17 (40.5)	0.80	0.35 – 1.84	0.602 *
PASI					
Leve (<10)	9 (50.0)	32 (76.2)	1.00	---	0.046 *
Moderada- grave (≥10)	9 (50.0)	10 (23.8)	2.16	1.02 – 4.55	
Tratamento tópico					
Não	11 (61.1)	26 (61.9)	0.98	0.44 – 2,16	0.954 *
Sim	7 (38.9)	16 (38.1)	1.00	---	

(*) Teste Qui-Quadrado (**) Teste Exato Fisher

Abreviações já descritas na Tabela 1

REFERÊNCIAS

- ¹ WHO. Global Report on Psoriasis. 2016. Disponível em: <www.who.int/about/licensing/%0Acopyright_form/en/index.html>. Acesso em: 20 jan. 2018.
- ² Ashcroft DM, Po ALIWAN, Williams HC. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. **British Journal of Dermatology**, v. 141, n. 2, p. 185–191, 1999.
- ³ Lehman B, Meurer M. Vitamin D metabolism. **Dermatologic Therapy**, v. 23, p. 2–12, 2010.
- ⁴ Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. **Dermatologic Therapy**, v. 23, p. 13–22, 2010.
- ⁵ Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. **Nat Rev Endocrinol**, v. 13, n. 8, p. 466–479, 2017.
- ⁶ Alzaman NS et al. Vitamin D status of black and white Americans and changes in vitamin D metabolites after varied doses of vitamin D supplementation. **Am J Clin Nutr**, v. 104, p. 205–14, 2016.
- ⁷ Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. **Clinical and Experimental Dermatology**, p. 1–7, 2018.
- ⁸ Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. **Archives of Dermatology**, v. 124, n. 6, p. 869, 1988.
- ⁹ Barger-Lux M J. Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 87, n. 11, p. 4952–6, 2002.
- ¹⁰ Atwa MA et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis and its association with disease activity and serum tumor necrosis factor-alpha. **Saudi Medical Journal**, v. 34, n. 8, p. 806–813, 2013.
- ¹¹ Orgaz-Molina J. et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 67, n. 5, p. 931–8, 2012.
- ¹² Wilson PB. Serum 25-hydroxyvitamin D status in individuals with psoriasis in the general population. **Endocrine**, v. 44, n. 2, p. 537–539, 2013.

- ¹³ Touma Z et al. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. **Arthritis Care & Research**, v. 63, n. 10, p. 1440–1447, 2011.
- ¹⁴ Gisondi P et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. **The British journal of dermatology**, v. 166, n. 3, p. 505–10, 2012.
- ¹⁵ Gupta A et al. Efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy and levels of serum vitamin D3 in psoriasis : A prospective study. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 7, n. 2, p. 87–92, 2016.
- ¹⁶ Morimoto S et al. Inverse relation between severity of psoriasis and serum 1, 25 - dihydroxy- vitamin D level. **Journal of Dermatological Science**, v. 1, p. 277–282, 1990.
- ¹⁷ Ricceri F et al. Vitamin D: Serum level and its correlation with psoriasis severity. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 68, n. 4, p. 512–2, abr. 2013.
- ¹⁸ Kim S, Lee E. Inverse relation between serum vitamin D level and severity of psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 128, p. S68, 2008.
- ¹⁹ Chandrashekar L et al. 25-hydroxy vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. **British Journal of Biomedical Science**, v. 72, n. 2, p. 56–60, 2015.
- ²⁰ Kincse G et al. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. **Journal of Dermatology**, v. 42, n. 7, p. 679–684, 2015.
- ²¹ Petho Z et al. Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 7, p. 1965–1970, 2015.
- ²² Bergler-Czop, Beata Brzezińska-Wcisto L. Serum vitamin D level – the effect on the clinical course of psoriasis. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 33, n. 6, p. 445–449, 2016.
- ²³ Maleki M et al. Serum 25-OH Vitamin D Level in Psoriatic Patients and Comparison With Control Subjects. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 20, n. 3, p. 2017–210, 2016.
- ²⁴ Orgaz-Molina J et al. Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 6, p. 938–946, 2013.

- ²⁵ Zuchi MF et al. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 3, p. 430–2, 2015.
- ²⁶ Guilhou J et al. Vitamin D metabolism in psoriasis before and after phototherapy. **Acta Derm Venereol**, v. 70, n. 4, p. 351–4, 1990.
- ²⁷ Solak B et al. Bone Mineral Density, 25-OH Vitamin D and Inflammation in Patients with Psoriasis. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 32, n. 3, p. 153–160, 2016.
- ²⁸ Vural M. et al. Evaluation of Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Premenopausal Psoriasis Patients. **Türk Osteoporoz Dergisi**, v. 20, n. 3, p. 93–97, 2014.
- ²⁹ Luporini G et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 o 34'S), Brazil. **Osteoporosis International**, v. 16, p. 1649–1654, 2005.
- ³⁰ Brustad M et al. Vitamin D status of middle-aged women at 65 – 71oN in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. **Public Health Nutrition**, v. 7, n. 2, p. 327–335, 2003.
- ³¹ Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. **American journal of clinical dermatology**, v. 67, p. 1232–1236, 1998.
- ³² Hall LM et al. Vitamin D Intake Needed to Maintain Target Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Participants with Low Sun Exposure and Dark Skin Pigmentation Is Substantially Higher Than Current Recommendations. **The Journal of Nutrition**, v. 140, n. 3, p. 542–550, 2010.
- ³³ Diffey BL. Modelling vitamin D status due to oral intake and sun exposure in an adult British population. v. 25, p. 569–577, 2013.
- ³⁴ Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 3, p. 512–516, 2014.
- ³⁵ Hagenau T et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: An ecologic meta-regression analysis. **Osteoporosis International**, v. 20, n. 1, p. 133–140, 2009.
- ³⁶ Dawson-Hughes B. Racial / ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. **Am J Clin Nutr.**, v. 80, n. 2, p. 1763–1766, 2004.

- ³⁷ Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. **The British journal of dermatology**, v. 157, n. 4, p. 649–55, 2007.
- ³⁸ Ismail SA, Mohamed SA. Serum levels of visfatin and omentin- 1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. **British Journal of Dermatology**, v. 68, n. 4, p. 654–662, 2011.
- ³⁹ Neimann AL et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **Journal of American Academy Dermatology**, v. 55, n. 5, p. 829–835, 2006.
- ⁴⁰ Wortsman J et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **Am J Clin Nutr**, v. 72, p. 690–693, 2018.
- ⁴¹ Kivelevitch DN et al. Self-medication and adherence to treatment in psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 51, n. 4, p. 416–419, 2012.
- ⁴² Steel DM, Whitehead, AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. **Immunology Today**, v. 15, n. 2, p. 81–88, 1994.
- ⁴³ Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: Prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. **British Journal of Dermatology**, v. 135, n. 4, p. 533–537, 1996.
- ⁴⁴ Staberg B. et al. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. **Acta Derm Venereol.**, v. 67, n. 1, p. 68–68, 1987.
- ⁴⁵ Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: A review. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 4, p. 383–392, 2015.