



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS RESENDE PINTO

Psoríase e a Vitamina D

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

JOSÉ CARLOS PEREIRA DA SILVA CARDOSO

OSCAR EDUARDO HENRIQUES CORREIA TELLECHEA

JANEIRO/2021

Conteúdo

Lista de Abreviaturas	iv
Resumo	v
Abstract.....	vii
Introdução.....	1
Metodologia	3
Discussão	4
Conceitos Gerais.....	4
Psoríase.....	4
Vitamina D	8
Vitamina D na Psoríase.....	13
Papel conhecido da vitamina D na Psoríase	13
Níveis de Vitamina D na Psoríase.....	14
Benefícios da suplementação com vitamina D na Psoríase	18
Tratamento com fototerapia e relação com Vitamina D.....	21
Níveis de vitamina D e risco de doenças cardiovasculares e inflamação sistêmica	24
Conclusão.....	27
Referências.....	29

Lista de Abreviaturas

1,25(OH)₂D: calcitriol

25(OH)D: calcidiol

BSA: *body surface area* (traduzido: área de superfície corporal)

BB - UVB: *broadband ultraviolet B* (traduzido: ultravioleta B de espectro largo)

DBP: *vitamin D-binding protein* (traduzido: proteína ligadora da vitamina D)

DLQI: *dermatology life quality index*

FDG: fluorodesoxiglucose

FGF-23: *fibroblast growth factor 23*

HDL: *high density lipoprotein*

Hs-PCR: proteína C reativa de alta sensibilidade

IFN-gama: Interferão-gama

IMA: *ischaemia-modified albumin*

IMC: índice de massa corporal

LDL: *low-density lipoprotein*

MeSH: *medical subject headings*

MIMT: *maximal intima-media thickness*

NK: *natural killer*

NB - UVB: *narrowband ultraviolet B* (traduzido: ultravioleta B de espectro estreito)

PASI: *psoriasis area and severity index*

PUVA: psoraleno e UVA

RDA: *recommend dietary allowances* (traduzido: doses diárias recomendadas)

TNF-alfa: *tumor necrosis factor-alpha*

UVA: ultravioleta A

UVB: ultravioleta B

VDR: recetor de vitamina D

Vitamina D2: ergocalciferol

Vitamina D3: colecalciferol

Resumo

Contexto: A psoríase é uma doença crónica, que tem por base mecanismos inflamatórios e autoimunes, com atingimento cutâneo predominante e potencial envolvimento sistémico. O conhecimento da fisiopatologia da psoríase tem sido alvo de grandes avanços nas últimas décadas, com significativo impacto terapêutico, embora alguns dos seus aspetos não sejam ainda totalmente compreendidos. Em particular, é tema de debate o papel da vitamina D nesta dermatose. Esta associação enquadra-se numa linha de investigação moderna que explora as funções extra-esqueléticas desta hormona.

Objetivos: Elaborar uma revisão narrativa da literatura recente sobre o papel da vitamina D na psoríase, nas suas diversas vertentes.

Metodologia: Numa primeira fase, consultámos sumários do recurso UpToDate, assim como diretrizes da prática clínica de associações de dermatologia. Numa segunda fase, acedemos à base de dados Pubmed, construindo uma equação de pesquisa intersetando os termos MeSH “Psoriasis”, “Vitamin D” e “Humans”. Restringimos esta pesquisa às línguas portuguesa e inglesa e ao período temporal de 2010 a 2020. Complementámos esta pesquisa com artigos relevantes referenciados nos anteriores.

Discussão: Diversas abordagens têm vindo a ser adotadas para estudar a relação entre a vitamina D e a psoríase. Em particular, é possível relacionar os níveis séricos da vitamina D com a presença ou a severidade da doença. Alternativamente, alguns autores avaliam a eficácia da toma oral de vitamina D no tratamento da psoríase, enquanto que outros procuram perceber o efeito terapêutico da fototerapia à luz da ação da vitamina D. Por fim, alguns estudos associam níveis baixos de vitamina D nos doentes com psoríase a um risco acrescido de doenças cardiovasculares e de inflamação sistémica.

Conclusão: A literatura sugere que doentes com psoríase tendam a apresentar níveis séricos de 25(OH)D mais baixos. Contudo, ainda não se conseguiu provar uma relação de causalidade. A severidade da doença poderá também estar relacionada com os níveis de vitamina D, ainda que a evidência seja escassa. Faltam estudos robustos que comprovem um benefício terapêutico da suplementação com vitamina D oral. A fototerapia, que é eficaz no tratamento da psoríase, induz um aumento da vitamina D sérica. No entanto, a ausência de correlação entre a severidade da psoríase e os níveis de vitamina D apontam para que a eficácia desta terapêutica poderá não se dever exclusivamente ao aumento sérico da vitamina D. Finalmente, há dados que sugerem que os níveis de vitamina D na psoríase se relacionam com um estado de inflamação sistémica e com um aumento de risco cardiovascular.

Palavras-Chave

Psoríase; Vitamina D; Deficiência de vitamina D; Pele

Abstract

Background: Psoriasis is a chronic disease, resulting from inflammatory and autoimmune mechanisms, which primarily affects the skin but may also have systemic involvement. The understanding of the pathophysiology of the disease has evolved in the last decades, with significant therapeutic impact, however several of its aspects are yet to be fully elucidated. In particular, the role of vitamin D in this skin disease is a topic of debate. The link between vitamin D and psoriasis is part of a modern research line that seeks to understand the extra skeletal functions of this vitamin.

Aim: To review the recent literature concerning the various aspects of the role of vitamin D in psoriasis.

Methods: In a first step, we accessed the summaries of the UpToDate repository as well as the guidelines of clinical practice from dermatology associations. In a second step, we accessed the Pubmed database with a search equation intersecting the MeSH terms “Psoriasis”, “Vitamin D”, and “Humans”. We constrained the search to the Portuguese and English languages and the time period between 2010 and 2020. We have complemented this search with relevant articles referenced in the former.

Discussion: Various approaches have been adopted to study the relation between vitamin D and psoriasis. Namely, it is possible to relate the serum levels of vitamin D with the presence or severity of this condition. Alternatively, some authors evaluate the efficacy of oral vitamin D in the treatment of psoriasis, while others try to establish the therapeutic effect of phototherapy considering the action of vitamin D. Finally, some studies associate low levels of vitamin D in patients with psoriasis with a higher risk of cardiovascular diseases and systemic inflammation.

Conclusion: The literature suggests that patients with psoriasis tend to show lower levels of 25(OH)D. Nevertheless, a causal relation is yet to be proven. Disease severity may also be related with the levels of vitamin D, although the evidence is scarce. There are still not enough robust studies that prove a therapeutic benefit from oral vitamin D supplementation. Phototherapy, which is effective in the treatment of psoriasis, induces a rise in serum vitamin D levels. However, the absence of correlation between the severity of psoriasis and the levels of vitamin D suggests that the efficacy of the treatment may not to be due exclusively to the rise of the serum levels of vitamin D. Finally, there is evidence to suggest that the levels of vitamin D in psoriasis are related with a state of systemic inflammation and with an increased cardiovascular risk.

Keywords

Psoriasis; Vitamin D; Vitamin D Deficiency; Skin

Introdução

A psoríase é uma dermatose crónica comum, especialmente nos adultos (1,2), que afeta a qualidade de vida dos doentes (3).

A sua etiologia ainda não é totalmente compreendida, estando propostos fatores de risco quer genéticos, quer ambientais e comportamentais (3).

A psoríase é mediada pelo sistema imune. Apesar de não existir uma compreensão completa da fisiopatologia, sabe-se que a doença assenta numa quebra da homeostasia do sistema imunitário. Nas lesões da pele psoriática encontramos hiperproliferação e diferenciação anormal da epiderme, infiltrado inflamatório e vasodilatação. Estes fenómenos conduzem aos achados típicos da doença, como descamação, infiltração e eritema (3).

A psoríase tem sido identificada como um distúrbio inflamatório multissistémico crónico. Por exemplo, os doentes com psoríase estão em risco de desenvolver artrite psoriática. A sua condição também tem vindo a ser associada a doenças cardiovasculares, hipertensão, síndrome metabólico, diabetes e outras doenças autoimunes (3).

O tratamento da doença engloba terapêuticas tópicas, sistémicas e fototerapia. A escolha do tratamento adequado baseia-se na severidade da doença, nas comorbilidades associadas e na preferência do doente (4).

Recentemente, tem-se discutido possibilidade de a vitamina D poder intervir no efeito terapêutico em algumas destas alternativas. Por exemplo, a eficácia das formulações tópicas contendo análogos da vitamina D (5) e da fototerapia (6) pode ser, pelo menos em parte, explicada pela atuação da vitamina D.

Tradicionalmente, a função da vitamina D é essencialmente associada ao sistema músculo-esquelético, regulando a homeostasia do cálcio, fósforo e metabolismo ósseo. Assim, desempenha um papel crítico no desenvolvimento, crescimento e manutenção de um esqueleto saudável ao longo de toda a vida (7).

No entanto, hoje entende-se que também é capaz de regular outras funções celulares, sendo que virtualmente todas as células do corpo expressam o recetor da vitamina D. Deste modo, o seu défice terá repercussões não só a nível musculo-esquelético, como também noutros sistemas (8)

Neste sentido, a comunidade científica tem reconhecido que a vitamina D poderá também desempenhar funções de imunomodulação e regulação do crescimento celular. Estará, assim, ligada a condições como doenças tumorais e doenças autoimunes como a esclerose múltipla e a artrite reumatóide (8–10).

Concretamente, na pele, a vitamina D poderá afetar múltiplas funções desde a proliferação, diferenciação e apoptose dos queratinócitos, podendo até afetar processos imunomoduladores (11).

Neste contexto, tem crescido o número de estudos que procuram perceber a relevância desta hormona na psoríase (12,13). Esta questão pode ser abordada por diversos ângulos. Nomeadamente, alguns autores relacionam os níveis séricos da vitamina D com a presença ou a severidade da doença (14). Outra abordagem recorrente passa pela avaliação da eficácia da toma oral de vitamina D no tratamento de doentes psoriáticos (15). Noutra perspetiva, tenta-se compreender o efeito terapêutico da fototerapia com base na ação da vitamina D (6). Finalmente, alguns estudos associam níveis baixos de vitamina D a um risco acrescido de doenças cardiovasculares e de inflamação sistémica que podem levar ao desenvolvimento das comorbilidades da psoríase (16).

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão narrativa da literatura recente que contempla a influência da vitamina D na psoríase.

Metodologia

Na elaboração desta revisão da literatura inicialmente foram consultadas revisões de tópicos do recurso UpToDate, sobre a Vitamina D e a Psoríase. Nesta fase, foram também consultadas diretrizes da prática clínica de associações de dermatologia.

Numa segunda fase, acedi à base de dados Pubmed, construindo uma equação de pesquisa intersetando os termos MeSH “Psoriasis”, “Vitamin D” e “Humans”. Restringi esta pesquisa às línguas portuguesa e inglesa e ao período temporal de 2010 a 2020. Desta forma, obtive 383 resultados, dos quais selecionei 50 artigos, privilegiando a relevância da informação e o rigor utilizado nestas publicações.

Complementei esta pesquisa com artigos relevantes referenciados nos anteriormente mencionados.

Discussão

Conceitos Gerais

Psoríase

Epidemiologia

A Psoríase é um distúrbio dermatológico comum, especialmente nos adultos, como concluíram as revisões sistemáticas (1,2). Por exemplo, Michalek et al (2) apontam para uma prevalência nos adultos entre 0,51% e 11,43% e nas crianças entre 0% e 1,37%. A prevalência da psoríase em estudos que abrangem todas as idades varia entre 0,09% e 5,1%. Ainda não é claro se existe uma predileção por um sexo (1).

A prevalência poderá estar relacionada com a distribuição geográfica, podendo ser influenciada, nomeadamente, pela distância ao equador, sendo que as maiores latitudes apresentam maior prevalência desta patologia (3). Por exemplo, países como a Dinamarca, a Suécia ou a Noruega reportam uma prevalência superior à de países como o Egito, a Tanzânia ou o Sri Lanka (1). Contudo, não se exclui que estas variações se possam dever, em parte, a diferenças entre as metodologias utilizadas nestes estudos. Esta variação não é apenas descrita na psoríase. Algumas doenças autoimunes, como a esclerose múltipla e a diabetes tipo 1, e certos cancros também apresentam esta distribuição geográfica característica. Segundo Holick (17), esta associação com a latitude pode ser mediada pela síntese de vitamina D induzida pela luz solar.

Icen et al (18) sugerem que a incidência da psoríase na população geral tenha vindo a crescer nas últimas décadas. No entanto, existem dúvidas se isto corresponde a um aumento real (devido aos fatores de risco), ou se é apenas consequência da evolução dos padrões de diagnóstico (1).

Fatores de risco

A etiologia da psoríase ainda não é totalmente compreendida. Assim, é considerada uma doença multifatorial, estando propostos vários fatores de risco (3). Deste modo, a predisposição genética desempenha um papel central, mas não é suficiente para desencadear a doença. Para o seu desenvolvimento, concorrem também fatores ambientais e comportamentais, bem como certas condições médicas.

Apesar do padrão de hereditariedade permanecer desconhecido, é evidente uma predisposição genética no desenvolvimento da psoríase. Neste sentido, um estudo observou que 40 por cento dos indivíduos com psoríase ou artrite psoriática têm um historial da doença na família (19). Outros estudos revelam que a doença é mais frequentemente concordante em gémeos monozigóticos do que em gémeos dizigóticos (20,21).

Entre os fatores ambientais e comportamentais, destacam-se o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e a obesidade. Certos fármacos também se encontram associados ao agravamento da psoríase, com destaque para os beta-bloqueantes, o lítio e os antimaláricos. Há também infeções que podem agravar a doença, como acontece, por exemplo, nos episódios agudos de psoríase gutata após uma infeção estreptocócica (3).

Fisiopatologia

Considera-se que na patogénese da psoríase intervenham fenómenos inflamatórios e autoimunes. Há evidência de que as células T, as células dendríticas e citocinas (como o fator de necrose tumoral) desempenhem um papel fundamental na doença (3)

Esta doença inflamatória crónica assenta numa desregulação do sistema imunitário, envolvendo uma interação da imunidade inata e adquirida. De facto, nas lesões psoriáticas há um aumento de infiltrados de efetores do sistema imune inato, como as células dendríticas mielóides e plasmocitóides, neutrófilos e células NK. Por outro lado, há um aumento da infiltração e ativação de células T.

Em resposta às citocinas que são secretadas pelas células dendríticas e pelas células T (TNF- α e IFN- γ), os queratinócitos vão ser ativados e produzir citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez atraem neutrófilos e outras células imunes. Desta forma, gera-se um ciclo de retroalimentação (“feedback” positivo) entre os queratinócitos e células que compõem o infiltrado inflamatório (11).

Este processo de desregulação imune constante caracteriza a fisiopatologia da psoríase. De facto, os achados típicos da doença, como descamação, infiltração e eritema são resultado da hiperproliferação e diferenciação anormal da epiderme, infiltrado inflamatório e vasodilatação (3).

Apesar destas noções, ainda não existe uma compreensão completa da fisiopatologia da psoríase. A investigação futura nesta área poderá contribuir para o desenvolvimento de novas terapêuticas, à semelhança do que tem ocorrido nos últimos anos.

Neste contexto, dada a contribuição da vitamina D para a homeostasia da pele, podemos-lhe atribuir alguma importância potencial na fisiopatologia da psoríase. Este micronutriente está implicado na modulação do sistema imunitário, na manutenção da integridade da barreira

cutânea e no “turnover” dos queratinócitos (5). Como será discutido mais à frente, estudos recentes corroboram esta hipótese demonstrando que pacientes com psoríase tendem a revelar níveis baixos de vitamina D (22,23) e que os tratamentos com análogos da vitamina D podem melhorar a condição destes doentes (24).

Clínica

A psoríase tem várias apresentações clínicas, sendo que os principais subtipos são a psoríase crônica em placas (psoríase vulgar), a psoríase gutata, a psoríase pustulosa e a psoríase eritrodérmica (3).

A psoríase crônica em placas é o subtipo mais comum. Consiste em pápulas e placas eritematosas com descamação prateada e limites bem definidos. Os locais do corpo mais frequentemente atingidos neste tipo de psoríase são o couro cabeludo, a parte extensora dos cotovelos, os joelhos e a região lombo-sagrada. Estas placas podem ser assintomáticas ou causar prurido.

A psoríase gutata é caracterizada pela erupção aguda de múltiplas placas e pápulas psoriáticas. Estas têm menos de um centímetro de diâmetro e assemelham-se a gotas. Tipicamente, surge em crianças ou jovens adultos sem antecedentes pessoais da doença, havendo frequente associação com infecção estreptocócica da orofaringe nas semanas precedentes

Já a psoríase pustulosa é uma forma da doença que se reveste de maior gravidade, sobretudo nas formas generalizadas em que há significativa morbidade e potencial mortalidade. Pode ser desencadeada pela gravidez, por infecções ou pela administração prévia de glucocorticóides orais (surgindo as manifestações tipicamente após a suspensão ou durante o desmame da corticoterapia). A hipocalcemia é outro fator que pode precipitar o aparecimento da psoríase pustulosa. A resolução deste quadro clínico em particular passa pela administração de cálcio e vitamina D orais (25).

Finalmente, a psoríase eritrodérmica é uma manifestação pouco comum da doença, podendo ser uma situação aguda ou crônica. Nesta forma da doença existe eritema e descamação generalizados, que atingem toda ou a maior parte da superfície corporal.

Os doentes com psoríase estão em risco de desenvolver artrite psoriática, bem como outros distúrbios sistêmicos, tais como doenças cardiovasculares, hipertensão, síndrome metabólico, diabetes e outras doenças autoimunes.

O diagnóstico é essencialmente clínico. As biópsias de pele podem ser úteis em casos de difícil diagnóstico, mas geralmente são dispensáveis.

Existem algumas ferramentas clínicas para avaliar a gravidade da psoríase. Na Europa, o “Psoriasis Area and Severity Index” (PASI) é frequentemente utilizado para classificar a gravidade da doença e é muito utilizado em ensaios clínicos internacionais. Este recurso avalia as lesões de psoríase pelas suas características de eritema, infiltração e descamação, bem como a área afetada. O PASI tem mais utilidade em pacientes com doença moderada a severa. Tem-se mostrado um recurso fiável para avaliar o sucesso ou falência terapêuticos, quando é feita uma avaliação basal aos doentes (antes do início do tratamento) e durante a terapêutica. A gravidade da doença também pode ser avaliada pela determinação da área envolvida em relação à superfície corporal total (BSA). Já o “Dermatology Life Quality Index” (DLQI) é o parâmetro mais utilizado para avaliar o impacto da doença na qualidade de vida. É uma escala amplamente utilizada uma vez que está traduzida em diversas línguas e é de acesso livre (26).

Terapêuticas atualmente aceites

Os tratamentos da psoríase podem proporcionar ao doente controlo da doença, inclusive o desaparecimento das lesões cutâneas nos casos de melhor resposta à terapêutica, contudo não são capazes de oferecer uma cura definitiva da doença (26).

Estão disponíveis terapêuticas tópicas e sistémicas. A escolha do tratamento baseia-se na gravidade da doença, nas comorbilidades associadas e na preferência do doente (4).

No tratamento da psoríase em placas ligeira é recomendado o tratamento com agentes tópicos. Os mais comuns são corticosteroides e emolientes, mas também podem ser usados retinóides tópicos ou análogos da vitamina D. Estes últimos são eficazes em monoterapia em alguns pacientes. Porém, a combinação destes análogos com os corticosteroides é habitualmente mais eficaz.

Já nos doentes com psoríase moderada ou severa recomenda-se começar com fototerapia. Contudo, geralmente também é necessário recorrer a terapêuticas adjuvantes nomeadamente com agentes tópicos.

Se a fototerapia não for opção, estão recomendados agentes sistémicos. Nestes estão incluídos os retinóides, o metotrexato, a ciclosporina e os agentes biológicos imunomoduladores.

Vitamina D

Fontes

A principal fonte da vitamina D no organismo é a sua síntese na pele durante a exposição solar.

Na epiderme, o 7-dehydrocholesterol é convertido em pré-vitamina D3 pelos raios ultravioleta provenientes do sol (em comprimentos de onda de 290 a 315nm, radiação UVB) numa reação não enzimática. A pré-vitamina D3 é, então, transformada em vitamina D3 (colecalfiferol), numa reação que é dependente da temperatura (a taxa de transformação é tanto mais alta quanto maior for a temperatura) (6).

O organismo desenvolveu mecanismos reguladores que impedem que a exposição solar prolongada produza quantidades tóxicas de vitamina D3. Por um lado, existe fotoconversão da vitamina D3 em metabolitos inativos. Por outro lado, a radiação solar induz a produção de melanina, que por sua vez reduz a produção de vitamina D3 na pele, já que se trata de um polímero opaco à passagem da radiação UV (7).

Na sociedade atual, a exposição solar regular e moderada é incomum devido aos estilos de vida que praticamos, como evicção do sol, uso excessivo de proteção solar e permanência em espaços interiores durante grande parte do dia (17). Assim, estamos a limitar a única fonte significativa e natural que existe da vitamina.

Também é possível obter vitamina D pela dieta. No entanto, é de notar que poucos alimentos são naturalmente ricos em vitamina D. A vitamina D proveniente da dieta apresenta duas formas: vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3. O primeiro tipo é produzido por fungos e plantas. Já a vitamina D3 encontra-se em alimentos de origem animal, especialmente no peixe gordo (24).

Metabolismo da Vitamina D

As formas de vitamina D sintetizadas na pele ou provenientes da dieta estão desprovidas de função biológica, requerendo conversão enzimática para obter metabolitos ativos (7).

As vitaminas D3 ou D2 são transportadas até ao fígado pela proteína ligadora da vitamina D (DBP). No fígado, estas moléculas são hidroxiladas, resultando em 25-hidroxivitamina D2 ou D3 (25(OH)D, denominado por calcidiol). Por sua vez, o calcidiol viaja até ao rim, de novo transportado pela proteína ligadora da vitamina D. Neste órgão, estes metabolitos são hidroxilados nas células tubulares, resultando na 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)D, denominada por calcitriol), a forma mais ativa da vitamina D.

Além deste processo, a produção do calcitriol também se pode dar noutros locais do corpo, como na pele, nas vias respiratórias, na próstata, na mama e no cólon (6).

A produção de vitamina D é inibida por níveis elevados de cálcio, fósforo e fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23). Por outro lado, a hormona paratiróide estimula a produção do calcitriol (27).

De notar que a pele é único órgão com capacidade de autonomamente sintetizar, ativar e degradar a vitamina D (28).

Funções da vitamina D

A vitamina D desempenha um papel crítico no desenvolvimento, crescimento e manutenção de um esqueleto saudável ao longo de toda a vida. Destaca-se o seu papel na regulação da homeostasia do cálcio e fósforo e no metabolismo ósseo. De facto, a forma ativa da vitamina D aumenta a absorção de cálcio no intestino, diminui a excreção renal de cálcio e fosfato e aumenta a reabsorção óssea. Desta forma, ocorre um aumento sérico das concentrações de cálcio e fósforo (7).

Teoricamente todas as células do corpo humano expressam o recetor intracelular da vitamina D (VDR). Portanto, esta hormona terá a capacidade de regular ainda outras funções celulares para além das mencionadas acima (8).

Em particular, poderá ter funções de imunomodulação (prevenção de doenças autoimunes) e regulação do crescimento celular (prevenção do cancro). Assim, reduz a proliferação celular, aumenta a diferenciação celular e atua em alvos do sistema imune, como as células dendríticas, as células T, os monócitos e os macrófagos. Neste contexto, surge uma possível explicação para a eficácia dos análogos da vitamina D no tratamento de doenças hiperproliferativas e inflamatórias como a psoríase (6,17).

Consumo de Vitamina D

Em 2010, o Institute of Medicine (IOM) elaborou um relatório sobre as necessidades de consumo de vitamina D na população dos Estados Unidos da América e do Canadá. Foram considerados essencialmente os benefícios desta hormona para o sistema musculoesquelético, uma vez que os conhecimentos sobre os seus efeitos nas outras células ainda não estão completamente decifrados. Assumiram também uma exposição solar mínima ou nula (29).

As recomendações deste relatório apontam para uma ingestão para crianças até aos 12 meses de 10mcg, para indivíduos desde os 12 meses até aos 70 anos de 15mcg e para maiores de 71 anos de 800mcg.

Os níveis séricos de 25(OH)D que garantem esta ingestão, satisfazendo o “recommended dietary allowance” (RDA), são de 20ng/dl.

A partir dos 71 anos, como a exposição solar é muito baixa e a ingestão de alimentos ricos em vitamina D é também reduzida, recomenda-se a suplementação com Vitamina D com 20mcg por dia.

Devem-se suplementar as crianças saudáveis até aos 12 meses, independentemente do seu tipo de alimentação, na dose de 10mcg por dia.

Níveis de Vitamina D no organismo

O marcador sérico mais apropriado para avaliar os níveis de vitamina D no organismo é o calcidiol. De facto, os níveis séricos de calcidiol refletem simultaneamente a síntese de vitamina D pela exposição solar e a ingestão desta vitamina pela dieta (29).

A concentração sérica ótima de calcidiol é controversa entre as diferentes entidades, mas estará entre 20 e 40ng/mL (30).

Assim, os limites para estabelecer deficiência, insuficiência e suficiência de Vitamina D não estão bem definidos. Geralmente, estima-se que a deficiência em Vitamina D surja para concentrações de 25 (OH)D inferiores a 12ng/mL, a insuficiência entre os 12 e os 20ng/mL e a suficiência de calcidiol acima dos 20ng/mL. Finalmente, coloca-se o risco de toxicidade pela vitamina D para níveis superiores a 100ng/mL (30).

Da mesma forma, a prevalência do défice de vitamina D depende da definição usada. Por exemplo, um estudo norte americano, realizado entre 2005 e 2006, revelou que 41,6 por cento dos participantes (adultos com mais de 20 anos) apresentavam níveis de calcidiol abaixo dos 20ng/mL, que se encontram no espectro de insuficiência/deficiência de vitamina D (31).

O défice de vitamina D pode ter diversas origens. Entre as causas conhecidas incluem-se a ingestão insuficiente (dieta), reduzida absorção, falta de exposição solar, catabolismo hepático aumentado e reduzida síntese endógena (pela diminuição da hidroxilação no fígado ou no rim). O índice de massa corporal, a pigmentação da pele, a área de pele exposta e os níveis basais de 25(OH)D sérica também podem influenciar a produção de vitamina D. Além disto, pode ocorrer resistência à atuação da vitamina D nos órgãos alvo (30).

A concentração de calcidiol sérico apresenta uma variação clara com a estação do ano, sendo máxima no fim do verão e mínima no fim do inverno. No inverno, apenas é possível sintetizar vitamina D durante 1 hora por volta do meio dia, quando a maior parte das pessoas está no trabalho ou na escola. Por outro lado, no verão, como a radiação UVB é mais intensa, a vitamina D pode ser sintetizada durante 10 horas por dia, aumentando os níveis de vitamina

D neste período do ano. Assim, durante o Verão apenas alguns minutos de sol poderão produzir o equivalente à ingestão de 25mcg (32).

Para além da estação do ano, a altura do dia, a latitude e a altitude também afetam a produção cutânea de vitamina D devido à variação de exposição solar. Por exemplo, no inverno, em latitudes altas a produção de vitamina D pode ser muito reduzida (17). Contudo, atualmente a relação entre a latitude e os níveis de vitamina D pode ser fraca, uma vez que as pessoas tendem a adotar estilos de vida extremos que incluem evitar o sol ou aproveitá-lo ao máximo (6).

As manifestações clínicas do défice de vitamina D dependem da severidade e da duração do problema. A maioria das pessoas com este défice é assintomática. Um défice de vitamina D prolongado leva a uma reduzida absorção intestinal de cálcio e fósforo. Numa situação de hipocalcemia dá-se hiperparatiroidismo secundário, que por sua vez leva a fosfatúria e desmineralização de ossos, que, se prolongada no tempo, origina osteomalacia (30).

Neste contexto, surgem benefícios em suplementar doentes com défice de vitamina D, particularmente para o esqueleto e para a prevenção de quedas. Também pode haver benefícios ao nível do sistema imune e cardiovascular (8).

Relação da vitamina D com estados de inflamação crónica

Há vários estudos desenvolvidos que detetaram associações entre a vitamina D e doenças como cancro, infeções, doenças autoimunes, cardiovasculares e metabólicas. Contudo, ainda não foram estabelecidas relações causais fortes entre o défice de vitamina D e estas entidades (8). Para isso, serão necessários estudos interventivos.

Em particular, a vitamina D é capaz de produzir efeitos em todas as células do sistema imune, podendo modular os sistemas imunes inato e adquirido (8). Neste sentido, há estudos que relacionam a vitamina D com doenças como a esclerose múltipla (9), asma (33), infeções (34) e psoríase (14).

De notar que em algumas doenças em que intervém o sistema imune também tem sido observado um efeito benéfico da radiação UV. Deste modo, ainda não é claro se outros mediadores induzidos pela radiação UV poderão ter um papel relevante e complementar ao da vitamina D na imunomodulação (6).

Muitos autores defendem que estas alterações nos níveis de vitamina D encontradas em estados de inflamação crónica e de autoimunidade se poderão dever a polimorfismos genéticos relacionados com o metabolismo da vitamina D (35).

No caso da psoríase, para além de estudos observacionais, já existem alguns estudos interventivos a estudar a relação entre a doença e a radiação UV e a vitamina D. Alguns destes estudos serão revistos mais à frente.

Vitamina D na Psoríase

Papel conhecido da vitamina D na Psoríase

Como foi discutido nas secções anteriores, a vitamina D é capaz de modular a imunidade inata e adquirida. Tem efeitos antiproliferativos e pró-diferenciadores nos queratinócitos, adquirindo um papel importante em doenças inflamatórias crónicas em geral.

Neste sentido, é pertinente considerar a influência da vitamina D na psoríase. Esta relação tem sido evidenciada na literatura recente (5,11,13,24).

Geralmente, é discutido o efeito inibitório da vitamina D na psoríase. A nível celular, as células dendríticas plasmocitóides, que iniciarão a cascata de inflamação da psoríase, expressam o VDR e enzimas metabolizadoras da vitamina D. Assim, o tratamento com vitamina D poderá travar a capacidade das células dendríticas plasmocitóides de induzirem a proliferação de células T e a secreção de e IFN-gama (36).

Para além de modular ou mesmo suprimir a inflamação, a vitamina D poderá ainda corrigir a função anormal da epiderme nesta patologia. A vitamina D, ligando-se ao seu recetor nas células da pele, conduz à transcrição de genes que afetam a proliferação celular. A vitamina D também é capaz de aumentar a concentração intracelular de cálcio nas células, promovendo a diferenciação celular. Assim, pode ocorrer uma diminuição da proliferação e um aumento da diferenciação das células alvo na psoríase (37).

Nesta lógica, supõe-se que os efeitos de algumas armas terapêuticas na psoríase possam ser mediados pela vitamina D. Veja-se, por exemplo, a eficácia dos análogos da vitamina D na doença (5), que apresentarão simultaneamente como efeitos terapêuticos a redução da proliferação celular, a estimulação da diferenciação celular e a imunomodulação. Estes podem aumentar a expressão de VDR nos queratinócitos da epiderme, aumentando temporariamente o seu papel regulatório na diferenciação e proliferação celular. Os efeitos anti-inflamatórios terão origem na inibição da produção de algumas citocinas, como por exemplo o IFN-gama (24). Contudo, o mecanismo exato de atuação destes compostos está ainda por confirmar. Também a eficácia da fototerapia pode ser em parte mediada pela indução da síntese de vitamina D pela radiação UVB (38).

O papel da vitamina D na mediação da psoríase pode ser estudado por diferentes ângulos. Uma linha de investigação relaciona estados de insuficiência ou deficiência de vitamina D com a doença (16,23,39–41). Outro tipo de estudos avalia a eficácia da toma oral

de vitamina D no tratamento da psoríase (42). Adicionalmente, explora-se a hipótese de o efeito terapêutico da fototerapia na psoríase ser devido à elevação dos níveis de vitamina D séricos (6). Finalmente, pode-se relacionar os níveis da vitamina na doença com o risco acrescido de doenças cardiovasculares e inflamação sistémica (43). Nas próximas secções, irei analisar aprofundadamente cada uma destas abordagens.

Níveis de Vitamina D na Psoríase

Doenças autoimunes como a artrite reumatóide, a diabetes tipo 1 e a esclerose múltipla partilham características imunológicas com a psoríase. Todas estas estão associadas a níveis reduzidos de vitamina D. Esta observação tem levado investigadores a procurarem a mesma associação na psoríase e a discutirem a sua relevância nesta dermatose (12,44).

A maior parte dos estudos encontrados nesta revisão da literatura revelaram níveis séricos de 25(OH)D mais baixos nos doentes com psoríase do que os respetivos controlos. A diferença encontrada nestes estudos é geralmente estatisticamente significativa, mas nem sempre. De notar, porém, que não está implicada necessariamente uma relação de causalidade.

Orgaz-Molina et al. (22) selecionaram 43 doentes com psoríase e compararam com 43 controlos saudáveis. O objetivo principal do estudo foi analisar os níveis de vitamina D nos doentes com psoríase e compará-los com controlos saudáveis. Identificaram níveis de 25-OHD significativamente mais baixos nos doentes com psoríase em relação aos controlos saudáveis. Os resultados foram ajustados tendo em consideração vários fatores confundentes. Neste estudo, os níveis baixos de 25-OHD revelaram-se negativamente correlacionados com a proteína C reativa, que é um marcador inflamatório. Não foi encontrada correlação significativa entre o PASI e os níveis de 25-OHD. De acordo com os autores, é justificável realizar estudos interventivos com a vitamina D em doentes com psoríase.

Gisondi et al. (45) realizaram um estudo transversal envolvendo 145 pacientes adultos com psoríase crónica em placas, 112 pacientes com artrite reumatóide (representariam um controlo positivo) e 141 controlos saudáveis. O seu objetivo foi estimar a prevalência do défice de vitamina D nos doentes com psoríase e a sua associação com algumas características clínicas. Concluíram que a deficiência em vitamina D é comum nos doentes com psoríase, especialmente no período de inverno. No entanto, não encontraram uma correlação significativa entre os níveis da vitamina e o PASI. À luz destas observações, os autores sugerem rastrear insuficiência de vitamina D nestes doentes para uma abordagem mais ampla desta condição.

Ricceri et al. (23), num estudo que incluiu 68 pacientes com psoríase em placas e 60 controlos saudáveis, identificaram que o défice de vitamina D é uma situação comum nesta doença, existindo uma correlação negativa com o score de PASI. Assim como Gisondi et al (45), defendem que esta população de doentes seja rastreada para o défice de vitamina D. Enfatizam a necessidade de realizar mais estudos para avaliar o potencial terapêutico da suplementação oral com vitamina D.

Órgaz-Molina et al. (43) incluíram 122 doentes (61 com psoríase artropática e 61 sem artrite) num estudo transversal que tinha como objetivo final perceber a relação dos níveis de 25-(OH)D com o metabolismo dos lípidos e da glicose nos doentes com psoríase. Reportaram não existir correlação estatisticamente significativa entre os níveis de calcidiol e o PASI. Este estudo será abordado com mais detalhe na secção dedicada à inflamação sistémica na psoríase.

Wilson (46) desenvolveu um estudo transversal de base populacional que pretendia avaliar o estado de vitamina D nos doentes com psoríase e examinar as associações entre os níveis de 25 (OH)D e a severidade da doença. Para isso, recolheu os dados de 5841 participantes de um estudo do National Health and Nutrition Examination Survey. Desses participantes, 148 reportaram o diagnóstico de psoríase. Os resultados obtidos foram corrigidos tendo em conta fatores confundentes e não foi obtida diferença estatisticamente significativa dos níveis de vitamina D entre os doentes e os indivíduos sem psoríase. O estudo também considerou o IMC dos doentes e perceberam que este está negativamente associado aos níveis de 25 (OH)D. Isto pode ser consequência de o tecido adiposo sequestrar vitamina D. Por esta razão, os autores propõem que se deva considerar a adiposidade dos doentes quando se pretende avaliar os níveis de vitamina D.

Órgaz-Molina et al. (39) desenvolveram um estudo com o objetivo final de avaliar a relação entre a 25-(OH)D sérica e aterosclerose carotídea subclínica, controlando para potenciais fatores confundentes. Para isso, recrutaram 44 indivíduos saudáveis e 44 doentes com psoríase sem artrite, nem estando sob terapêutica sistémica para a doença ou a utilizarem fármacos anti-hipertensores, antidiabéticos ou hipolipemiantes. Registaram níveis de vitamina D significativamente mais baixos nos doentes do que nos controlos. No grupo de doentes, 54,4% apresentou níveis insuficientes de vitamina D, apesar desta medição ter sido feita nos meses de Verão. Não foi encontrada relação significativa entre o PASI e os níveis de vitamina D. Os dados relativos ao marcador pré-clínico de aterosclerose serão discutidos na última secção deste texto.

O objetivo final de Ganzetti et al. (47) foi avaliar a influência da administração dos inibidores do TNF-alfa nos níveis de vitamina D, na paratormona e nos níveis de cálcio séricos nos doentes com psoríase. Foram recrutados 80 casos de doentes psoriáticos tratados com

inibidores do TNF-alfa (terapêutica biológica). Os controlos consistiram em 20 doentes tratados com ciclosporina, 20 doentes tratados com acitretina (retinóide) e 70 controlos saudáveis (110 controlos no total). No desenvolver do estudo, os autores não encontram diferença estatisticamente significativa entre os níveis de vitamina D dos doentes e dos controlos saudáveis.

Gutte et al. (48) elaboraram um estudo que pretendia comparar os níveis de vitamina D entre 50 doentes com psoríase e 50 controlos saudáveis. Encontraram valores significativamente mais baixos nos doentes do que nos controlos saudáveis. Contudo, este estudo apresenta fortes limitações, pois não foram ajustados os resultados tendo em conta fatores confundentes como o índice de massa corporal ou as variações sazonais. Assim como alguns dos estudos anteriores, também sugerem o doseamento rotineiro de vitamina D nos doentes com psoríase, bem como a sua suplementação.

Kincse et al. (49) realizaram um estudo transversal com o objetivo de determinar a prevalência de níveis inadequados de vitamina D e de densidade mineral óssea baixa nos doentes com psoríase ou psoríase artropática. A prevalência para níveis inadequados de vitamina D encontrada foi de 63%. Perceberam também que existia uma correlação inversa entre os níveis de vitamina D e a severidade da doença cutânea. Não foi detetada uma correlação estatisticamente significativa entre a densidade mineral óssea e os níveis de vitamina D. No entanto, neste estudo não foi incluído um grupo de controlo.

Chandrashekar et al. (16) realizaram um estudo transversal que envolveu 43 doentes com psoríase e 43 controlos saudáveis. Um dos objetivos deste estudo foi avaliar os níveis de vitamina D nos doentes e compará-los com os controlos saudáveis. Estes foram registados como significativamente mais baixos nos casos do que nos controlos. Neste estudo, tiveram em conta fatores confundentes como, por exemplo, o índice de massa corporal e a exposição solar. Os autores também discutiram a inflamação sistémica característica da psoríase, como irei discutir mais à frente.

Zuchi et al. (50) comparam os níveis de vitamina D em 20 doentes com psoríase com 20 controlos constituídos por pacientes com outras doenças dermatológicas. Neste estudo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. De notar que o número reduzido de participantes constitui uma limitação forte deste estudo.

Maleki et al. (51), num estudo transversal, tinham o objetivo de comparar os níveis de vitamina D dos doentes com psoríase com os níveis de controlos saudáveis. Para isso, incluíram 50 pacientes e 50 controlos e ajustaram para possíveis fatores confundentes. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os níveis de 25 (OH)D nos dois grupos. Concluíram também que o grau de deficiência da vitamina não predizia a severidade da doença. Os autores procuraram justificar estes resultados com os hábitos de vestuário

desta população (Iraniana) bem como com tipo de pele dos participantes, uma vez que há uma elevada prevalência de défice de vitamina D na população do Irão.

Solak et al. (52), num estudo prospetivo controlado, determinaram a relação entre os níveis de 25(OH)D e osteoporose nos doentes com psoríase. Neste estudo entraram 43 doentes com psoríase e 41 controlos saudáveis. A diferença dos níveis de vitamina D apenas foi estatisticamente significativa nos doentes do sexo feminino, em relação aos controlos saudáveis. Os autores discutem as diferenças encontradas entre pacientes dos dois sexos à luz das diferenças culturais existentes entre homens e mulheres – as mulheres islâmicas na Turquia tendem a cobrir-se com mais roupa que os homens e procuram esconder mais as lesões cutâneas. A densidade mineral óssea era significativamente mais baixa nos doentes do que nos controlos saudáveis.

Filoni et al. (53) conduziram um estudo observacional com 170 doentes com psoríase, um grupo de controlo positivo com 51 doentes (com doença bolhosa autoimune) e um grupo de 340 controlos saudáveis. O objetivo do estudo foi perceber a associação entre a psoríase e os níveis de vitamina D. Foram excluídos pacientes com psoríase sob fototerapia. Os autores confirmaram que os doentes com psoríase apresentam níveis significativamente inferiores de vitamina D sérica em comparação com os controlos saudáveis. De notar que neste estudo foram identificados diversos fatores que influenciavam os níveis de vitamina D, como a idade do paciente, a variação sazonal dos níveis de vitamina D e a duração da doença.

Ingram et al. (54) procuraram estudar a eficácia da suplementação com vitamina D na psoríase. Neste ensaio clínico participaram 101 doentes com psoríase. Este efeito será discutido mais à frente na secção dedica ao benefício da suplementação com vitamina D oral. Durante a realização do estudo randomizado e controlado por placebo, duplamente cego, perceberam que existia uma relação inversa significativa entre o PASI e os níveis de 25(OH)D. A elevação da vitamina D coincidiu com uma diminuição do PASI estatisticamente significativa. Neste sentido, reconhecem que níveis mais elevados de vitamina D podem trazer algum benefício a estes doentes.

Playford et al. (55) realizaram um estudo transversal com uma coorte de 122 doentes com psoríase. Neste estudo, os autores pretendiam investigar as relações entre a vitamina D sérica (1,25 (OH)2D e 25 (OH)D) com a severidade da psoríase e com doença cardiovascular subclínica, controlando os resultados para possíveis fatores confundentes. Deste modo, esperavam fornecer informação útil sobre a utilidade da medição das formas ativa e inativa da vitamina na avaliação do prognóstico da doença. No que concerne à gravidade da doença (avaliada através do PASI), os autores concluíram que os níveis séricos de vitamina D ativa estavam inversamente relacionados com a severidade da doença. Porém, os níveis séricos de 25(OH)D não atingiram uma associação estatisticamente significativa. Perceberam

também que os níveis de 1,25 (OH)₂D sérica, mas não de 25(OH)D, aumentavam com a melhoria da doença. Os autores defendem que o seu estudo vem realçar a importância de se medirem estas duas formas da vitamina D, quando se investigam os efeitos da suplementação com vitamina D em estados de doença. Uma das limitações deste estudo, segundo os autores, poderá estar relacionada com a típica variação sazonal da doença, verificando-se uma melhoria da psoríase nos meses de verão. Os resultados deste estudo sobre a doença cardiovascular nestes doentes serão discutidos numa secção posterior.

Para ultrapassar algumas limitações e inconsistências de estudos individuais neste campo Lee e Song (14) elaboraram uma meta-análise (incluindo 10 artigos, 571 casos e 496 controlos) que compara os níveis séricos de calcidiol entre doentes psoriáticos e controlos saudáveis. Avaliaram ainda a correlação destes níveis com a severidade da doença. Concluíram que os níveis circulantes de 25(OH)D estão significativamente diminuídos nos doentes, quando comparados com controlos saudáveis, e que níveis baixos estão negativamente correlacionados com a severidade da doença. Portanto, os níveis de vitamina D poderão influenciar a patogénese da doença. Contudo, ainda não se esclareceu se os baixos níveis séricos poderão ser causa ou consequência da psoríase. Para ser descrita uma relação de causalidade ou consequência, serão necessários estudos prospetivos.

Benefícios da suplementação com vitamina D na Psoríase

A vitamina D começou a ser considerada como opção terapêutica por volta do início dos anos oitenta. Nessa época, realizaram-se vários estudos para demonstrar a eficácia da vitamina D, quer em formulação tópica, quer por administração oral (56). Contudo, uma vez que a vitamina D oral apresenta potenciais efeitos secundários (hipercalcémia e hipercalcúria) que requerem monitorização, esta opção foi sendo esquecida e deu lugar à utilização corrente de formulações tópicas contendo análogos da vitamina D. Como esta última não acarreta risco de efeitos secundários e também atua de forma mais rápida, a forma oral ficou abandonada por não ser uma opção terapêutica viável (42).

Atualmente, a vitamina D oral para a prevenção e tratamento da psoríase continua sem estar recomendada, pois os seus efeitos benéficos permanecem incertos. No entanto, doentes com défice em vitamina D deverão fazer suplementação oral com o objetivo de prevenir as comorbilidades relacionadas com a psoríase (15).

Como foi já referido, prevalece na medicina contemporânea a hipótese de a vitamina D poder modular o sistema imune e mecanismos inflamatórios. Logo, níveis baixos de vitamina

D poderão levar a uma interrupção da homeostasia imunológica e favorecer o processo fisiopatológico da psoríase.

À luz disto, ainda não se abandonou completamente a ideia de que a suplementação de vitamina D possa ter efeitos benéficos no curso da doença.

De facto, alguns estudos reportam uma melhoria da psoríase com a suplementação da vitamina D. Contudo, há que ter conta que muitos destes resultados provêm de estudos com pequenas amostras e tempo de seguimento curto. Além disto, não se estabelecem doses ótimas de suplementação (12,57).

Acrescenta-se que a vitamina D oral parece ser uma potencial opção terapêutica aparentemente segura e barata. Contrasta com alguns fármacos sistémicos atualmente utilizados, com efeitos secundários significativos e mais caros (57).

Para além da hipótese terapêutica, havendo estudos a relacionar os níveis de vitamina D com a psoríase, nomeadamente com a sua gravidade, não é descabido supor que a suplementação com vitamina D oral poderia atuar como uma medida preventiva no desenvolvimento da psoríase (13). No entanto, há estudos a refutarem esta hipótese (58).

Finamor et al. (59) realizaram um ensaio clínico com o objetivo de estudar a eficácia e a segurança de doses elevadas e prolongadas de vitamina D nos doentes com psoríase e vitiligo. Na visão dos autores, doses elevadas de vitamina compensariam possíveis resistências aos efeitos biológicos do calcidiol, típico dos doentes com patologias autoimunes. Participaram 6 doentes com psoríase, nos quais foram administradas 35.000 UI de vitamina D, diárias, durante 6 meses, em associação com algumas medidas preventivas da toxicidade da vitamina, como uma dieta baixa em cálcio. A eficácia do tratamento na psoríase foi avaliada segundo o PASI. Foram medidos os níveis de vitamina D basais e após o tratamento. Todos os pacientes apresentaram níveis basais 25(OH)D séricos baixos, inferiores a 30ng/mL. Após o tratamento, os níveis de vitamina D aumentaram significativamente e os níveis de PTH diminuíram. O score de PASI melhorou significativamente em todos os doentes com psoríase. A ureia, a creatinina e o cálcio total não se alteraram e a excreção urinária de cálcio aumentou, mas manteve-se dentro de limites normais. Os autores concluíram que para estes doentes, doses elevadas de vitamina D constituem uma abordagem segura e eficaz para reduzir a atividade da doença.

Merola et al. (58) conduziram um grande estudo prospetivo durante 14 anos, entre 1994 e 2008. O objetivo dos autores era perceber a relação entre o consumo (dieta, suplementos, total de vitamina D) de vitamina D e a incidência de psoríase na população estudada. No estudo participaram 70 437 enfermeiras americanas. Após o ajuste para variáveis confundentes, não foi encontrada associação entre o consumo da vitamina e o risco de

incidência de psoríase. Deste modo, os autores propuseram que a vitamina D proveniente da dieta ou de suplementos não teria um papel preventivo no desenvolvimento desta dermatose.

Ingram et al. (54) desenvolveram um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo. Os autores procuraram determinar se a suplementação com vitamina D era eficaz no tratamento da psoríase comparativamente ao placebo. Foram incluídos 67 pacientes no grupo da suplementação e 34 no grupo de controlo com placebo. A dose de vitamina D administrada foi de 5000 mcg basais, seguidas de 2500 mcg por mês. O PASI e os níveis de vitamina D eram avaliados a cada 3 meses, durante 1 ano. Os resultados foram controlados para fatores confundentes. Em nenhum momento o PASI diferiu entre os grupos. Contudo, os níveis de vitamina D aumentaram nos dois grupos, conferindo um carácter inconclusivo aos resultados. Apesar disto, encontraram uma relação inversa entre os níveis de 25 (OH)D e o PASI. Os autores concluíram que não existe benefício direto na suplementação de vitamina D. Sublinham a dificuldade em estabelecer um verdadeiro grupo de controlo, uma vez que a fonte maioritária desta hormona é a sua síntese na pele pela luz solar.

Jarrett et al. (60) elaboraram um estudo com o objetivo principal de determinar se a suplementação com vitamina D com 2500mcg por mês durante 12 meses, reduzia a severidade da psoríase, medida através do score de PASI, comparando com um grupo placebo. Os autores conduziram um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo. Esta análise derivou de um outro estudo, que pretendia estudar os efeitos da suplementação da vitamina na prevenção de doenças cardiovasculares, infeções respiratórias agudas, quedas e fraturas não vertebrais, em doentes entre os 50-84anos de idade. Neste estudo foram incluídos 65 participantes com psoríase, dos quais 23 pertenciam ao grupo de doentes em que se administrou vitamina D e 42 pertenciam ao grupo de controlo. Ao longo do estudo, não foram doseados os níveis de vitamina D dos participantes, por razões económicas. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que diz respeito ao efeito terapêutico da vitamina. Uma das limitações deste estudo foi não incluir doentes com menos de 50 anos. Os autores concluíram que os resultados não apoiam o uso da suplementação mensal com vitamina D oral, no tratamento da psoríase em doentes com mais de 50 anos. Apesar deste resultado, os autores consideram que o grupo de doentes em a doença agrava no inverno merece mais estudos, pois eles poderão beneficiar desta alternativa terapêutica.

Tratamento com fototerapia e relação com Vitamina D

A radiação ultravioleta é considerada benéfica no tratamento das lesões psoriáticas, estando indicada no tratamento da doença moderada a severa. A seleção das modalidades de fototerapia é baseada na eficácia, segurança, disponibilidade e facilidade da terapêutica (4).

As modalidades convencionais de fototerapia incluem a UVB de banda estreita (NB - UVB, 311-320nm), a UVB de banda larga (BB - UVB, 290-320nm), PUVA (fotoquimioterapia - psoraleno oral ou em banho associado a luz UVA, 320-400nm). Geralmente, a UVB de espectro estreito é preferida em relação à PUVA devido à maior facilidade de administração e ao perfil de efeitos secundários mais favorável. A UVB de banda estreita é geralmente considerada mais eficaz do que a de banda larga. Em alternativa à fototerapia hospitalar, existe a fototerapia UVB com uma unidade no domicílio. Esta opção pode ser mais confortável para os doentes (4).

A radiação ultravioleta poderá atuar através de efeitos anti-proliferativos (diminuindo a queratinização) e anti-inflamatórios (induzindo a apoptose de células T patogénicas nas placas de psoríase). Ao selecionar esta terapêutica não se devem ignorar os seus potenciais efeitos secundários, incluindo o aumento do risco de neoplasias cutâneas, principalmente cancro cutâneo não melanoma (4).

A vitamina D ativa inibe a proliferação e induz a diferenciação dos queratinócitos, mas o benefício também pode residir nos efeitos imunossupressores da vitamina (6). Assim, é tentador propor que a fototerapia com UVB atue pela indução da vitamina D. Suportando esta hipótese, note-se que a radiação responsável pela síntese de vitamina D na pele tem comprimentos de onda compreendidos entre 290nm e 315nm (gama incluída na fototerapia UVB).

Contudo, é geralmente considerado que os benefícios da radiação UVB de espectro estreito possam ser complementares à terapêutica com análogos da vitamina D tópicos. Doseamentos de calcidiol após a terapêutica com fototerapia poderão fornecer dados quanto à relação entre a radiação UV e a vitamina D nos doentes com psoríase (6).

Osmanovic et al. (61) desenharam um estudo interventivo com o objetivo de perceber os efeitos da fototerapia na produção de vitamina D durante o tratamento da psoríase, assim como detetar diferenças entre as várias opções de fototerapia e a síntese de vitamina D nos doentes. Os resultados foram obtidos agregando dados de três estudos distintos. A fototerapia induziu a produção de vitamina D e teve um aumento estatisticamente significativo de calcidiol com o tratamento BB - UVB, NB - UVB e com helioterapia. O aumento foi maior nos pacientes

tratados com BB - UVB. A fototerapia nestes casos melhorou o score de PASI. Este esteve positivamente correlacionado com o aumento de calcidiol após BB - UVB e NB - UVB, mas não após helioterapia.

Ryan et al. (62) realizaram um estudo interventivo em 29 casos (doentes com psoríase em placas crónica que realizaram fototerapia com NB - UVB) e 29 controlos (doentes com psoríase não tratados com fototerapia). Os objetivos do estudo foram determinar se o aumento da vitamina D mediava o efeito terapêutico da NB - UVB e avaliar o efeito deste tipo de fototerapia nos níveis de 25(OH)D dos doentes com psoríase. O estudo foi realizado durante o inverno de modo a ser possível minimizar o efeito da luz solar. O estudo teve em conta possíveis fatores confundentes. Os níveis de calcidiol aumentaram significativamente após a terapêutica com NB - UVB, comparativamente ao grupo de controlo. Observaram que estes níveis apenas dependeram do número de exposições à terapêutica. Contudo, não notaram nenhuma correlação entre a severidade da doença e o aumento dos níveis de vitamina D. Os autores sugerem que esta observação corrobora a ideia de que o aumento da vitamina D não medeia os efeitos terapêuticos da fototerapia. Isto significa que o aumento da vitamina D e a melhoria da doença após a terapêutica com NB - UVB seriam efeitos contemporâneos, mas sem relação causal. O estudo também acrescenta que todos os indivíduos do grupo de casos chegaram ao final do estudo com níveis suficientes de vitamina D, enquanto no grupo de controlo existia 75% de insuficiência em vitamina D.

Um dos objetivos de Vähävihi et al. (63) foi perceber se o tratamento da psoríase com fototerapia NB - UVB no Inverno teria a capacidade regular os níveis de vitamina D. No estudo foram incluídos 18 doentes com psoríase e 15 controlos saudáveis. Antes do início da irradiação, a maioria dos doentes apresentou insuficiência em vitamina D, não sendo tão pronunciada nos indivíduos saudáveis. Foi constatado que os níveis de vitamina D aumentaram significativamente, quer nos doentes, quer nos controlos saudáveis. Porém, não existia diferença no aumento em cada grupo. Um mês após o fim do tratamento, os níveis de calcidiol nos doentes com psoríase mantiveram-se, enquanto que nos controlos saudáveis mostraram uma certa diminuição. O PASI melhorou significativamente ao longo do tratamento, apesar de não ter sido observada uma correlação com o aumento sérico da vitamina D. Assim, os autores concluíram que a fototerapia, para além da melhoria clínica da psoríase, também é capaz e aumentar eficazmente e corrigir a insuficiência em Vitamina D, quer nos doentes, quer nos indivíduos saudáveis.

Lesiak et al. (32) desenharam um estudo interventivo com o objetivo de perceber de que maneira as condições sazonais podem influenciar os níveis de calcidiol em doentes com psoríase sob fototerapia com UVB. Para isso, estabeleceram dois grupos: um grupo de 17 pacientes tratados no inverno e um grupo de 13 doentes tratados nos meses de verão. No

grupo de inverno, antes do início da terapêutica os níveis de vitamina D foram registados como significativamente mais baixos. Os níveis de vitamina D aumentaram mais rápido nos meses de inverno, principalmente durante as primeiras 10 sessões. Contudo, no final da terapêutica, não detetaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os autores concluíram também que sazonalidade não poderia explicar a variabilidade de vitamina D observada entre os grupos.

Al-Mutairi et al. (40) estudaram o efeito da NB - UVB nos níveis séricos de 25(OH)D nos doentes com psoríase crónica em placas. Neste estudo interventivo incluíram 93 pacientes com psoríase e 50 controlos saudáveis, para comparar os níveis de vitamina D basais. No início do estudo, os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa nos níveis de vitamina D, sendo mais baixa no grupo de doentes. No final do tratamento (24 exposições), os níveis de vitamina D aumentaram e o score PASI diminuiu significativamente no grupo dos doentes. Os autores não correlacionaram os níveis de calcidiol com o valor de PASI.

Franken et al. (64) realizaram um estudo para determinar a eficácia de aparelhos de fototerapia de radiação UVB utilizados no domicílio. Deste modo, organizaram um grupo de controlo (30 doentes tratados com terapêutica tópica corticosteroide) e um grupo de 32 casos sujeitos a fototerapia associada a terapêutica tópica. Os pacientes foram avaliados durante 6 meses, a cada 2 meses, tendo em conta a severidade da psoríase, a qualidade de vida, os níveis de vitamina D e a pressão arterial. Os autores do estudo tiveram em consideração potenciais fatores confundentes como o índice de massa corporal. O grupo tratado com fototerapia apresentou uma melhoria estatisticamente significativa do PASI e dos níveis de vitamina D em relação ao grupo de controlo. Segundo os autores, os resultados provam que estes aparelhos, apesar de emitirem uma quantidade baixa de raios UV, são capazes de produzir um efeito biológico.

Saleky et al. (65) realizaram um estudo com o objetivo de investigar os efeitos da fototerapia NB-UVB nos níveis de 25(OH)D, entre outros parâmetros metabólicos associados. Neste estudo prospetivo foram incluídos 49 doentes com psoríase em placas. Foi encontrado um aumento estatisticamente significativo nos níveis de vitamina D, comparando os níveis basais com os níveis após o tratamento. Os autores admitiram que a variação sazonal não afetou os resultados deste estudo. Observaram uma correlação positiva entre o número de sessões e os níveis séricos de vitamina D. No entanto, o aumento de 25(OH)D não apresentou correlação com a diminuição do score de PASI. Como Ryan et al., estes autores deduzem que a melhoria clínica dos doentes possa ser independente do aumento dos níveis de vitamina D.

Níveis de vitamina D e risco de doenças cardiovasculares e inflamação sistémica

A psoríase não é uma doença confinada à pele. Além da artrite psoriática, que é comum nestes doentes, também podem estar presentes obesidade, síndrome metabólica, hipertensão, diabetes e doença aterosclerótica. De facto, atualmente é considerada uma doença multissistémica, com inflamação crónica, associada a múltiplas comorbilidades (3).

A psoríase e as doenças cardiovasculares partilham alguns mecanismos patogénicos comuns, como disfunção endotelial, stress oxidativo, inflamação sistémica e síndrome metabólica (22). Nesta linha, a psoríase tem sido associada a um aumento de fatores de risco cardiovasculares.

Na literatura tem vindo a ser sugerido que o défice de vitamina D possa contribuir para a inflamação sistémica e para o stress oxidativo, podendo conseqüentemente levar ao desenvolvimento das comorbilidades da psoríase. Desta forma, alguns autores estudaram a associação entre os níveis de vitamina D nos doentes com psoríase e a sua relação com doença cardiovascular e inflamação sistémica (16,39,43,52,55).

O objetivo de Órgaz-Molina et al. (43) foi relacionar os níveis de 25(OH)D com parâmetros metabólicos em doentes com psoríase. Desenharam um estudo transversal com um grupo de 61 doentes sem artrite e outro grupo com 61 doentes com artrite psoriática. Nos doentes sem artrite os níveis de vitamina D estavam inversamente correlacionados com a glicémia em jejum, o colesterol LDL, a razão entre colesterol total e o colesterol HDL (índice aterogénico) e os triglicéridos. Não foi encontrada associação entre estes parâmetros do metabolismo dos lípidos e da glicose e os níveis de vitamina D nos doentes com artrite. Os autores referem que os diferentes tratamentos recebidos pelos pacientes não podem explicar o facto de ter sido encontrada uma associação entre estes parâmetros nos doentes sem artrite, mas não nos doentes com artrite. Os autores defendem que são necessários estudos interventivos para verificar o potencial dos benefícios metabólicos dos suplementos de vitamina D nos doentes psoriáticos sem artrite.

Num dos seus estudos, Órgaz-Molina et al. (39), sob a premissa de que tanto a psoríase como a aterosclerose são mediadas pelos mesmos padrões imunológicos, analisaram a associação entre os níveis séricos de vitamina D e a aterosclerose subclínica através da medição da espessura máxima íntima-média (MIMT). Os resultados de 44 doentes com psoríase foram comparados com 44 controlos saudáveis e controlados com diversos fatores confundentes. Para além de encontrarem níveis significativamente mais baixos de vitamina D nos doentes em relação aos controlos (descrito numa secção anterior), nos doentes com psoríase os valores de MIMT atingiram uma correlação negativa com significância em relação

aos valores de vitamina D. Esta correlação não foi identificada nos controlos saudáveis. Os níveis de vitamina D foram significativamente mais baixos nos doentes com placas de ateroma em relação àqueles doentes sem placas. Também se verificou que os doentes com uma história mais longa de psoríase apresentavam valores significativamente mais altos de MIMT. Neste estudo, fatores de risco cardiovascular, como colesterol total, colesterol-LDL e triglicéridos estavam inversamente relacionados com os níveis de vitamina D sérica. Assim, os autores propõem uma influência direta (relação com MIMT) e indireta (relação com fatores de risco cardiovascular) da vitamina no processo aterosclerótico. Defendem também a realização de estudos interventivos para determinar a influência da suplementação com vitamina D no processo aterosclerótico, nos doentes com psoríase.

Chandrashekar et al. (16) (já referido anteriormente) tiveram como objetivo estudar os níveis de vitamina D, IMA e hs-PCR em doentes com psoríase e compará-los com controlos saudáveis. Adicionalmente, pretenderam relacionar estes marcadores com a severidade da doença. O IMA é um marcador de stress oxidativo, que ocorre em situações de hipoxia e dano celular, devido aos radicais livres. Neste estudo, foram incluídos 43 doentes e 43 controlos saudáveis. Os resultados tiveram em conta fatores confundentes. Além dos níveis significativamente mais baixos de vitamina D nos doentes em relação aos controlos, os autores encontram níveis de IMA e hs-PCR significativamente mais elevados nos doentes com psoríase. A severidade da doença, medida pelo PASI, correlacionava-se positivamente com a hs-PCR e com o IMA. Os níveis de vitamina D correlacionavam-se negativamente com a hs-PCR e com o IMA. Assim, os autores concluíram que a deficiência em vitamina D encontrada nos doentes com psoríase está associada à inflamação sistémica e ao aumento do stress oxidativo. Os autores propõem que a suplementação com vitamina D possa reduzir a progressão das comorbilidades da psoríase.

Solak et al. (52) (já referido noutra secção) não só estudaram a relação entre os níveis de 25(OH)D e osteoporose nos doentes com psoríase, como também procuraram diferenças entre marcadores inflamatórios entre os doentes e os controlos saudáveis. Os autores encontraram diferença estatisticamente significativa entre os níveis de proteína C reativa, entre os doentes e os controlos, sendo mais alta nos doentes e com uma diferença mais marcante nos doentes do sexo feminino. Acontecia de forma semelhante com os níveis de vitamina D, que apenas eram significativamente mais baixos nos doentes do sexo feminino. Os autores concluíram que o aumento da osteoporose poderá dever-se à psoríase, servindo os baixos níveis de vitamina D e o aumento da inflamação como intermediários desta condição.

Playford et al. (55), mencionado numa secção anterior, pretenderam investigar as relações entre a vitamina D sérica (1,25 (OH)₂D e 25 (OH)D) com a severidade da psoríase

e com doença cardiovascular subclínica, num estudo observacional com 122 doentes. Deste modo, relacionaram os níveis de vitamina D, com a severidade da psoríase, a captação vascular aórtica de fluorodesoxiglucose (FDG), a carga aterosclerótica das placas não calcificadas coronárias e o volume de adiposidade visceral. Os níveis de vitamina D ativa atingiram uma correlação inversa estatisticamente significativa com todos estes marcadores de risco cardiovascular nos doentes com psoríase. Os níveis de 25 (OH)D não atingiram significância estatística com estes marcadores. Por isso, os autores defendem que o doseamento dos níveis de 1,25 (OH)₂D (forma ativa), ao invés do doseamento do 25(OH)D, possa capturar melhor o risco cardiometabólico associado a estados de deficiência em vitamina D, como é o caso da psoríase.

Conclusão

A maioria dos estudos considerados nesta revisão da literatura encontraram níveis séricos de 25(OH)D mais baixos nos doentes com psoríase do que os respetivos controlos (16,22,23,39,45,48,49,53,55). Outros, porém, não observaram uma diferença significativa (46,47,50–52). Destacamos que nestas investigações não se estabelece necessariamente uma relação de causalidade. Nesse sentido, são recomendados estudos prospetivos. Muitos autores abordam também a relação dos níveis séricos da vitamina com a severidade da doença. Os resultados dividem-se entre aqueles que encontram uma relação estatisticamente significativa entre estas variáveis (23,54,55) e os que não a observam (22,39,43,45,51). Os ensaios discutidos nesta linha de investigação apresentam algumas limitações, nomeadamente o número reduzido de participantes. Assim, a relevância de níveis séricos baixos de vitamina D nesta dermatose ainda está por esclarecer.

Os estudos mais recentes sobre os benefícios da suplementação com vitamina D oral nos doentes com psoríase (54,58–60) são muito limitados. Em particular, a literatura neste tema é escassa, os estudos incluem um número muito reduzido de participantes e são utilizadas metodologias muito variáveis entre eles. Todos estes fatores impedem uma boa caracterização deste benefício. Assim, atualmente a suplementação com vitamina D oral não constitui uma opção terapêutica recomendada neste contexto.

No que diz respeito à relação entre a fototerapia e os níveis de vitamina D sérica na psoríase, vários autores verificaram um aumento da vitamina D nos doentes após a fototerapia (32,40,61–65). Contudo, a maioria destes não encontrou uma correlação estatisticamente significativa entre o aumento dos níveis séricos de 25(OH)D e redução da severidade da doença. Estas observações sugerem que a eficácia da fototerapia poderá não se dever exclusivamente ao aumento sérico da vitamina D, havendo outros fatores intervenientes.

Na linha de investigação que procura relacionar inflamação sistémica na psoríase com níveis séricos de vitamina D, os resultados confirmam que os marcadores inflamatórios se relacionam inversamente com os níveis de calcidiol (16,39,52,55). Do mesmo modo, um estudo também verificou que nestes doentes alguns parâmetros do metabolismo dos lípidos e da glicose se encontram inversamente relacionados com os níveis séricos de vitamina D (43). Estes ensaios reforçam a ideia de que a psoríase é uma doença multissistémica com um fundo de inflamação crónica, associada a outras comorbilidades, como doenças cardiovasculares e síndrome metabólico.

A relação entre a vitamina D e a psoríase tem vindo a receber crescente interesse pela comunidade científica. Contudo, permanece por esclarecer o papel preciso desta hormona na etiologia e na fisiopatologia da doença, assim como os seus potenciais efeitos terapêuticos. Esta revisão da literatura evidencia as diversas abordagens que procuram perceber a relevância da vitamina D na psoríase.

Referências

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):377–85.
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(2):205–12.
3. Feldman SR. Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: Ofori AO, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2020.
4. Feldman SR. Treatment of psoriasis in adults. In: Ofori AO, editor. *UpToDate*. Waltham, MA; 2020.
5. Mattozzi C, Paolino G, Richetta AG, Calvieri S. Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: An update. *J Dermatol*. 2016 May;43(5):507–14.
6. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol*. 2011 Aug;11(9):584–96.
7. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. In: Mulder JE, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2020.
8. Bouillon R. Vitamin D and extraskeletal health. In: Mulder JE, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2020.
9. Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology*. 1994 Sep;44(9):1687–92.
10. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):72–7.
11. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(2):74–86.
12. Hambly R, Kirby B. The relevance of serum vitamin D in psoriasis: a review. *Arch Dermatol Res*. 2017 Sep;309(7):499–517.
13. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015 Apr;54(4):383–92.

14. Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Jul;43(5):529–35.
15. Zuccotti E, Oliveri M, Girometta C, Ratto D, Di Iorio C, Occhinegro A, et al. Nutritional strategies for psoriasis: current scientific evidence in clinical trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Dec;22(23):8537–51.
16. Chandrashekar L, Kumarit GRK, Rajappa M, Revathy G, Munisamy M, Thappa DM. 25-hydroxy vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. *Br J Biomed Sci*. 2015;72(2):56–60.
17. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):296–307.
18. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar;60(3):394–401.
19. López-Estebarez JL, Sánchez-Carazo JL, Sulleiro S. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the ARIZONA study. *J Dermatol*. 2016 Apr;43(4):395–401.
20. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Sep;29(3):428–34.
21. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(3):229–36.
22. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):931–8.
23. Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, Prignano F. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis. Vol. 68, *Journal of the American Academy of Dermatology*. United States; 2013. p. 511–2.
24. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):195–205.
25. Pacheco D, Travassos AR, Antunes J, Marques MS, Filipe P, Silva R. Secondary bilateral striopallidodentate calcinosis associated with generalized pustular psoriasis (Von Zumbusch). *Dermatol Online J*. 2013;19(6).
26. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of

- treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1–10.
27. Christakos S, Ajibade D V., Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):243–53.
 28. Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisek G, Schuster I. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases. *Steroids.* 2001;66(3–5):399–408.
 29. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53–8.
 30. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. In: Mulder JE, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2020.
 31. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011 Jan;31(1):48–54.
 32. Lesiak A, Narbutt J, Pawlaczyk M, Sysa-Jedrzejowska A, Krzyscin J. Vitamin D serum level changes in psoriatic patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy are related to the season of the irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011 Dec;27(6):304–10.
 33. Lange NE, Litonjiua A, Hawrylowicz CM. Vitamin D, the immune system and asthma Nancy. *Expert Rev Clin Immunol.* 20AD;5(6):693–702.
 34. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129–40.
 35. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):203–17.
 36. Karthaus N, van Spriel AB, Looman MWG, Chen S, Spilgies LM, Lieben L, et al. Vitamin D controls murine and human plasmacytoid dendritic cell function. *J Invest Dermatol.* 2014 May;134(5):1255–64.
 37. Shahriari M, Kerr PE, Slade K, Grant-Kels JE. Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol.* 2010;28(6):663–8.
 38. Juzeniene A, Grigalavicius M, Juraleviciute M, Grant WB. Phototherapy and vitamin D. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):548–55.
 39. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, Arrabal-Polo MA, Castellote-Caballero L, Buendia-Eisman A, et al. Vitamin D insufficiency is associated with higher

- carotid intima-media thickness in psoriatic patients. *Eur J Dermatol.* 2014;24(1):53–62.
40. Al-Mutairi N, Shaaban D. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on serum vitamin D and cathelicidin (LL-37) in patients with chronic plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2014;18(1):43–8.
 41. Atwa MA, Balata MG, Hussein AM, Abdelrahman NI, Elminshawy HH. 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 Med J.* 2013 Aug;34(8):806–13.
 42. Kamangar F, Koo J, Heller M, Lee E, Bhutani T. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2013 Aug;24(4):261–7.
 43. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, Arrabal-Polo MA, Buendia-Eisman A, Raya-Alvarez E, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Dec;69(6):938–46.
 44. Urruticoechea-Arana A, Martin-Martinez MA, Castaneda S, Piedra CAS, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther.* 2015 Aug;17:211.
 45. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012 Mar;166(3):505–10.
 46. Wilson PB. Serum 25-hydroxyvitamin D status in individuals with psoriasis in the general population. *Endocrine.* 2013 Oct;44(2):537–9.
 47. Ganzetti G, Campanati A, Scocco V, Brugia M, Tocchini M, Liberati G, et al. The potential effect of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors on vitamin D status in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 2014 Nov;94(6):715–7.
 48. Gutte RM, Pahuja V. A Case-Control Study of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Psoriasis Patients. *Egypt Dermatology Online J.* 2014;10(1):1–4.
 49. Kincse G, Bhattoa PH, Heredi E, Varga J, Szegedi A, Keri J, et al. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2015 Jul;42(7):679–84.
 50. Zuchi MF, Azevedo P de O, Tanaka AA, Schmitt JV, Martins LEAM. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):430–2.
 51. Maleki M, Nahidi Y, Azizahari S, Meibodi NT, Hadianfar A. Serum 25-OH Vitamin D

- Level in Psoriatic Patients and Comparison With Control Subjects. *J Cutan Med Surg*. 2016 May;20(3):207–10.
52. Solak B, Dikicier BS, Celik HD, Erdem T. Bone Mineral Density, 25-OH Vitamin D and Inflammation in Patients with Psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016 May;32(3):153–60.
 53. Filoni A, Vestita M, Congedo M, Giudice G, Tafuri S, Bonamonte D. Association between psoriasis and vitamin D: Duration of disease correlates with decreased vitamin D serum levels: An observational case- control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(25):e11185.
 54. Ingram MA, Jones MB, Stonehouse W, Jarrett P, Scragg R, Mugridge O, et al. Oral vitamin D3 supplementation for chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2018 Nov;29(7):648–57.
 55. Playford MP, Dey AK, Zierold C, Joshi AA, Blocki F, Bonelli F, et al. Serum active 1,25(OH)2D, but not inactive 25(OH)D vitamin D levels are associated with cardiometabolic and cardiovascular disease risk in psoriasis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2019;289(April):44–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.006>
 56. Holick MF. Will 1,25-dihydroxyvitamin D3, MC 903, and their analogues herald a new pharmacologic era for the treatment of psoriasis? *Arch Dermatol*. 1989 Dec;125(12):1692–7.
 57. Lourencetti M, Abreu MM de. Use of active metabolites of vitamin D orally for the treatment of psoriasis. *Rev Assoc Med Bras*. 2018 Jul;64(7):643–8.
 58. Merola JF, Han J, Li T, Qureshi AA. No association between vitamin D intake and incident psoriasis among US women. *Arch Dermatol Res*. 2014 Apr;306(3):305–7.
 59. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, 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. *Dermatoendocrinol*. 2013 Jan;5(1):222–34.
 60. Jarrett P, Camargo CAJ, Coomarasamy C, Scragg R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of monthly vitamin D supplementation in mild psoriasis(). *J Dermatolog Treat*. 2018 Jun;29(4):324–8.
 61. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Krogstad AL. Vitamin D status in psoriasis patients during different treatments with phototherapy. *J Photochem Photobiol B*. 2010 Nov;101(2):117–23.

62. Ryan C, Moran B, McKenna MJ, Murray BF, Brady J, Collins P, et al. The effect of narrowband UV-B treatment for psoriasis on vitamin D status during wintertime in Ireland. *Arch Dermatol*. 2010 Aug;146(8):836–42.
63. Vahavihu K, Ala-Houhala M, Peric M, Karisola P, Kautiainen H, Hasan T, et al. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):321–8.
64. Franken SM, Witte B, Pavel S, Rustemeyer T. Psoriasis and daily low-emission phototherapy: effects on disease and vitamin D level. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015 Mar;31(2):83–9.
65. Saleky S, Bulur I, Saracoglu ZN. Narrowband UVB treatment increases serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Cutis*. 2017 Jun;99(6):431–5.