

Relação entre os Níveis Séricos de Vitamina D e as Lesões de Pele na Psoríase

Relationship between serum vitamin D levels and skin lesions in psoriasis

Resumo

Introdução

A vitamina D tem sido alvo crescente de estudos nos últimos anos, justamente por sua interação significativa no sistema imunológico, e sua ação no tratamento de doenças autoimunes como a psoríase, que acomete cerca de 2% da população mundial.

Objetivos

O presente artigo dispõe-se a verificar a relação entre os níveis séricos de vitamina D e as lesões de psoríase, e se a sua reposição a níveis normais ou mais elevados demonstraram melhora clínica da doença.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Foi feita uma revisão de literatura utilizando como fonte de pesquisa as plataformas SciELO, PubMed, Science Direct e Google Scholar, para a busca de periódicos científicos, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso publicados nos últimos 11 anos (2010 a 2021) que abordassem o tema de interesse.

Resultados

A suplementação oral de vitamina D possibilita uma melhora das lesões cutâneas de psoríase. O uso oral ou tópico de 1,25-(OH)2D3 se mostra eficaz e seguro. Não existem protocolos para o uso da vitamina D oral, seus valores de insuficiência, deficiência, suficiência e toxicidade são debatidos. Há poucos estudos com doenças imunes.

Conclusões

Existe uma relação entre a reposição de vitamina D oral e a melhora clínica de pacientes com psoríase, e não foram vistos efeitos colaterais relatados na literatura.

Abstract

Vitamin D has been the subject of increasing studies in recent years, precisely because of its significant interaction with the immune system, and its action in the treatment of autoimmune diseases such as psoriasis. This article verifies the relationship between serum vitamin D levels and psoriasis lesions, and whether its replacement at normal or higher levels showed clinical improvement of the disease. A literature review was carried out by the platforms SciELO, PubMed, Science Direct and Google Scholar, to search for scientific journals, theses, dissertations and course completion papers published recently that address the topic of interest. Oral vitamin D supplementation enables improvement in psoriasis skin lesions. The oral or topical use of 1,25-(OH)2D3 proves to be effective and safe. There are no protocols for the use of oral vitamin D, its insufficiency, deficiency, adequacy and toxicity values are debated. So, there is a relationship between oral vitamin D replacement and clinical improvement in patients with psoriasis, and no side effects reported in the literature were seen.

Autora/Orientador



**Raíssa Vasconcelos Souza
Maldonado**

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil



Byron José Figueiredo Brandão
Professor – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Psoríase. Vitamina D. Vitamina D oral.
Doenças autoimunes. Tratamentos
psoríase.

Keywords

Psoriasis. Vitamin D. Oral vitamin D.
Autoimmune diseases. Psoriasis
treatments.

Trabalho submetido: 08/09/21. Publicação aprovada: 13/12/21. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a vitamina D e seus pró-hormônios tem sido alvo crescente nas pesquisas relacionadas a função no metabolismo do cálcio e da formação óssea, e na função de interação com o sistema imunológico, onde a expressão do receptor de vitamina D se estende por uma ampla variedade de tecidos do corpo, como cérebro, coração, pele, intestino e outros⁽¹⁾.

Recentes estudos têm mostrado que a deficiência em vitamina D está diretamente ligada a várias doenças autoimunes, sugerindo que a mesma tenha um fator extrínseco apto em afetar de forma prevalente essas doenças. A interação da vitamina D no sistema imunológico se dá através da ação da mesma sobre a regulação e diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e natural killer, aos quais também interage na produção de citocinas in vivo e in vitro. Estudos apontam que o uso da vitamina D é de extrema importância para o tratamento de doenças autoimunes, como a psoríase, onde níveis baixos dessa vitamina nestes pacientes agravam a doença^(1,2).

A psoríase é uma doença crônica inflamatória hiperproliferativa imunomediada (Th1) que acomete cerca de 2% da população, comprometendo pele, unhas e, por vezes, articulações. Não é uma doença contagiosa, afeta igualmente homens e mulheres e mais frequentemente adultos que crianças. É caracterizada por uma hiperproliferação de células epidérmicas e presença de microvasos dilatados na derme, apresentando-se frequentemente por placas escamosas na pele, podendo ser dolorosa e pruriginosa. Pode estar associada à artrite psoriásica, doença de Crohn, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, depressão e outras. Não se sabe exatamente sua etiologia, mas acredita-se que tenha envolvimento genético, imunológico e ambiental^(3,4).

A psoríase possui tratamento, mas não falamos em cura. Possui influencia negativa na qualidade de vida dos afetados. É um problema de saúde global e no Brasil identificou-se uma média de 1,31% de pessoas com essa doença. Nas últimas décadas há grandes avanços acerca dos conhecimentos e tratamentos da mesma. Embora

possa ser comum em qualquer idade, pessoas entre 50 a 65 anos são mais frequentemente acometidas^(5,6).

O tratamento da psoríase se baseia na gravidade e no impacto na qualidade de vida dos pacientes, no que visa o alívio da doença ou o aumento do período livre de lesões cutâneas. Além de afetar o bem estar mental, levando as pessoas em certos casos a depressão, a psoríase pode levar os pacientes a outras condições clínicas mais graves, como transtornos de humor, doenças gastrointestinais e cardiovasculares, além de outras patologias^(6,7).

Existem atualmente ferramentas que facilitam a avaliação da gravidade da psoríase. Vale destacar as mais frequentemente utilizadas que incluem a Área de Superfície Corpórea (BSA), a Avaliação Médica Global, e o Índice de Severidade e Área de Psoríase (PASI), onde os médicos levam em consideração o grau de descamação, vermelhidão, espessura das lesões e a área ocupada^(6,8).

Existe atualmente uma grande variedade de opções de tratamento, classificadas pela Fundação Nacional de Psoríase (NPF) como medicamentos biológicos, medicamentos sistêmicos tradicionais, fototerapia UVB e raios solares e medicamentos aplicados topicamente como: corticosteróides, análogos de vitamina D, entre outros. A Academia Americana de Dermatologia (AAD) e a Fundação Nacional de Psoríase divulgaram em 2019 duas diretrizes acerca das melhores práticas para a gestão desta doença inflamatória, ao qual, uma revê amplamente a utilização dos agentes biológicos recentes que visam componentes específicos do processo inflamatório que causam a psoríase e a outra foca na gestão e tratamento da psoríase com consciência e atenção às comorbidades⁽⁹⁾.

Atualmente é muito debatido o que constitui a deficiência em vitamina D, toxicidade, suficiência e insuficiência da mesma, além de doenças sensíveis a sua suplementação. O Instituto de Medicina (IOM) em 2011 define como suficiente a concentração sérica de 25(OH)D > 20 ng/ml, onde uma concentração sérica 25(OH)D > 50 ng/ml já se torna agravante, já a Sociedade Endócrina em 2011 definiu as concentrações séricas 25(OH)D < 30 ng/ml insuficientes e uma concentração sérica 25(OH)D de 100 ng/ml como o limite normalmente superior. O risco de toxicidade em

2011 tem sido acima de 400 ng/ml de concentrações de soro 25(OH)D comparado a anos anteriores. Neste presente trabalho, serão abordados estudos clínicos de pacientes com psoríase que responderam bem ao tratamento com o uso de vitamina D oral^(9,10).

O uso da fototerapia, de agentes tópicos, medicamentos orais e biológicos, são opções terapêuticas importantes para o tratamento da psoríase. E a vitamina D oral se mostrou um fator importante para o controle das escamas e para renovação da pele, agindo de forma mais lenta comparada aos corticosteróides, porém eficiente e com menos efeitos colaterais^(6,7).

O presente artigo objetiva verificar a relação entre os níveis séricos de vitamina D com a gravidade da doença psoríase e abordar resultados da sua reposição, mostrando se níveis séricos normais ou mais elevados desta vitamina impactam com a melhora da doença.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

A elaboração deste artigo baseou-se numa revisão da literatura, no que diz respeito aos níveis séricos da vitamina D e seu impacto na melhoria de pacientes com psoríase, onde foram escolhidos materiais publicados entre os anos de 2010 a 2021, nas bases de dados SciELO, PubMed, Science Direct, Google Scholar, e utilizando as seguintes palavras-chave: “Psoriasis”, “Skin diseases”, “Psoriasis treatment”, “Psoriasis and herbal products”, “Vitamina D” e “doenças autoimunes”, explorados na língua inglesa e na portuguesa.

A busca atingiu no total 28 artigos no período proposto, dos quais 9 foram eliminados por não apresentarem consistência com o objetivo do trabalho. E do total selecionado, 10 estavam na base de dados PubMed, 6 na base de dados Google Scholar, 2 na base de dados do Science Direct e 1 na base de dados da SciELO, e destes 19 trabalhos selecionados foram encontrados 13 com repetição nas mesmas bases do Google Scholar e 11 nas bases do PubMed.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A psoríase é uma enfermidade que afeta principalmente a proliferação de queratinócitos epidérmicos e a infiltração inflamatória cutânea secundária. Nos últimos tempos, evidenciou-se que a mesma é uma doença inflamatória sistêmica mediada pelo sistema imune, envolvendo principalmente células Th1. Assim, as citocinas da via Th1 estão presentes nas placas psoriásicas, onde as células dendríticas cutâneas que apresentam antígenos são ativadas por estímulos desconhecidos e que logo depois, há a ativação de células T que ajudam e levam a liberação subsequente de citocinas inflamatórias, culminando no recrutamento e ativação de células como as endoteliais e os neutrófilos e também na produção de quimiocinas e fatores de crescimento, que conseqüentemente levam à proliferação de queratinócitos, que forma um estado inflamatório crônico responsável por assegurar e levar a formação de lesões psoriásicas da pele. Outras células identificadas como a T (Th17) da Interleucina-17 também desempenham um papel importante na patogênese da psoríase, pois a interleucina-17 promove a inflamação induzindo a expressão de quimiotactantes. Tais células também secretam a interleucina 22, que está envolvida no retardamento da diferenciação dos queratinócitos, levando à proliferação de queratinócitos^(4,11,12).

Pacientes que sofrem de psoríase apresentam uma ampla gama de clínicas fenotípicas. As lesões são classificadas em formas de placas, gutatas, pustulares e eritrodérmicas de acordo com a clínica características, especialmente em relação ao tamanho e distribuição das lesões⁽¹³⁾.

Desde de 1985 a utilização da vitamina D e seus derivados (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol, hexafluoro-1,25(OH)D e maxacalcitol) tem sido confirmada por inúmeros estudos que documentam sua eficácia e segurança. A 1- α , 25-dihidroxitamina D3 (calcitriol) corresponde a forma hormonal ativa da Vitamina D. Relaciona-se com a função celular atuando através do receptor de vitamina D (VDR) sobre queratinócitos, onde o VDR liga-se e ativa a transcrição de genes que influenciam o crescimento, diferenciação e inflamação nos queratinócitos. Tais efeitos imunomoduladores mostram a eficácia sobre monócitos, macrófagos, células T e

células dendríticas do calcitriol e através destes mecanismos a Vitamina D trata de forma ativa as lesões psoriásicas da pele ^(11,14-16).

Na psoríase, a vitamina D está envolvida na manutenção da homeostase da barreira cutânea. Vários estudos identificaram uma associação entre polimorfismos do receptor de vitamina D (VDR) e suscetibilidade à psoríase. A hipovitaminose D relaciona-se a diversas afecções dermatológicas como: neoplasias, dermatoses autoimunes, fotodermatoses, dermatite atópica e psoríase ^(2,15,17).

Outrossim, a vitamina D concerne à diferenciação e função das células do sistema imunológico. Os receptores da vitamina D estão amplamente presentes nas células do sistema imune, como nos linfócitos T e B, neutrófilos e macrófagos. A ativação das células T e também das células B podem viabilizar 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]. Todavia, macrófagos e células dendríticas, que são derivados de monócitos e dérmicas, manifestam os dois conjuntos de enzimas do citocromo P450 (CYP27A1 e CYP27B1) essenciais para promover a conversão da 25-OH-D3 para 1,25-(OH)₂-D3 ^(2,16).

As células Th17, produtoras de interleucina 17 (IL-17A e F), realizam funções cruciais no combate de certos patógenos, porém promovem dano tissular e são pró-inflamatórias. A vitamina D ativa (1,25-OH 2-D) reduz a expressão de IL-17 em estudos realizados em modelos animais. Dessa forma, é evidente que a vitamina D desempenha seu efeito em doenças inflamatórias e autoimunes por via da regulação de células Th17. As citocinas inflamatórias IL-15, IL-12 e IL-23 estão envolvidas no processo inflamatório na psoríase e a IL-23 estimula as células Th17 produtoras de IL-17, que é alvo de um dos imunobiológicos utilizados no tratamento da psoríase ⁽²⁾.

Há evidências apontando que a vitamina D acarreta melhora dos sintomas inflamatórios da psoríase por via do estímulo da produção de moléculas que barram a formação de complexos inflamatórios no epitélio, sendo o DNA no citosol de queratinócitos cultivados responsáveis por ativar os complexos imunes como os inflamassomas que possuem uma proteína AIM2. Elevados níveis desse DNA e AIM2 são achados nos queratinócitos de pacientes com psoríase. Os queratinócitos normais

quando tratados com o peptídeo antimicrobiano catelicidina LL-37, cuja produção na pele é controlada pela vitamina D, onde o mesmo se liga ao DNA citosólico e inibe a formação de AIM2 contida nos inflamassomas. Dentro desse espectro, essa descoberta indica que o estímulo à produção de catelicidina pode ser uma abordagem promissora no tratamento da psoríase^(2,18).

Um debate entre a Food and Nutrition Board (FNB) do Instituto de Medicina (IOM) e a Endocrine Society, do ano de 2011, sobre a dosagem de vitamina D, segurança, eficácia e toxicidade, perdura até os dias atuais. A OIM afirmou que níveis de vitamina D < 20 ng/ml são considerados insuficientes, e já a Sociedade Endócrina considera insuficiente níveis < 30 ng/ml. Isso porque a OIM advertiu que níveis de 25OHD > 50 ng/ml aumenta o risco de mortalidade, onde a ingestão de 20 ng/ml ou superior era suficiente e que toda a vitamina D que uma pessoa obtém é devido a dieta e recomenda também não se expor ao sol para não desenvolver câncer de pele. Já a Sociedade Endócrina considera o limite superior normal o nível sanguíneo de 25OHD de 100 ng/ml, onde a mesma mostra que a exposição prolongada ao sol ou fototerapia obtêm níveis medianos de 25OHD de sangue 2-3 vezes superiores aos estimados pelos OIM para a suficiência, mostrando assim, o controle completo da doença como é o caso da psoríase^(9,14).

Existem poucos relatórios publicados nos últimos anos acerca do uso da vitamina D2 ou vitamina D3 oral (os precursores do soro 25(OH)D3 e calcitriol) no tratamento da psoríase. Estudos recentes mostram que o uso da vitamina D3 oral e D2 oral controlam de forma bem sucedida a psoríase e observações nos relatórios mostram que foram encontradas concentrações muito elevadas de soro pós-tratamento 25(OH)D3 como seria de esperar, uma vez que tanto a vitamina D2 como a vitamina D3 são metabolizadas em 25(OH)D3 antes da formação de calcitriol⁽⁹⁾.

Dois pacientes acerca da utilização da vitamina D oral, incluía uma mulher branca de 52 anos de idade e um homem branco de 49 anos de idade, aos quais foram fornecidos a tomar 5000 UI de cápsulas de gel de vitamina D3 e foram dadas instruções para tomar 40.000 UI/dia durante 2 semanas e depois reduzir a dose para 10.000 UI/dia. As concentrações de soro 25(OH)D3, calcitriol, cálcio e iPTH e as

pontuações de PASI foram obtidas na linha de base por 5 meses. As pontuações PASI na linha de base foram 5,7 e 14,4. Os níveis de base 25OHD3 foram 23 ng/ml e 29 ng/ml. Após 5 meses, as pontuações PASI provaram ser 0 e 2,4. As concentrações de soro 25(OH)D3 aumentaram para 51 ng/ml e 73 ng/ml. As concentrações de soro de cálcio mantiveram-se normais a 9,4 mg/dl e 9,7 mg/dl, as concentrações de PTH intactas foram 27 pg/ml e 23 pg/ml e as concentrações de calcitriol foram 24 pg/ml e 56 pg/ml. Não ocorreram reações adversas e ambos os pacientes tiveram uma melhora clínica na pele e na sua qualidade de vida, porém ambos sofreram mais tarde a recorrência das placas no prazo de um mês após a interrupção da vitamina D3 oral e também foram capazes de conseguir novamente uma pele clara (clarificação) depois de retomar a ingestão de vitamina D3 oral. Tais resultados podem ser evidenciados na Figura 1, onde mostra a melhora na pele ao longo prazo no paciente 2 após retomar a vitamina D3 oral a 40.000 UI/dia ^(9, 19).

Figura 1 - Melhoria das placas de psoríase após retomada de vitamina D3 oral. A limpeza quase completa das placas ocorreu em 88 dias.



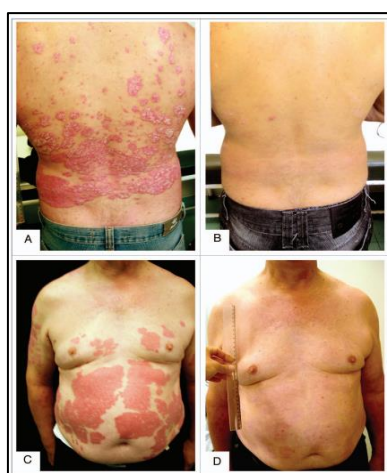
Fonte: McCullough, McCullough, Lehrer, Travers, Repas ⁽⁹⁾.

Um estudo que tratou 9 pacientes com psoríase durante período de 6 meses utilizando 35.000 UI/dia de vitamina D3 oral, e a pontuação do PASI melhorou significativamente em todos os nove pacientes. As concentrações médias de soro 25(OH)D3 aumentaram de $14,9 \pm 7,4$ ng/mL na linha de base para $106,3 \pm 31,9$ ng/mL aos 6 meses. Concluindo que uma dose diária de 35.000 UI de vitamina D3 é uma abordagem eficaz para reduzir a atividade da doença ⁽²⁰⁾.

Como exemplo visual deste trabalho, um paciente de 59 anos (imagens A e B) apresentando pontuação de PASI de 31 antes do tratamento e atingindo uma

pontuação de 18,2 após os seis meses de tratamento; a sua concentração sérica de 25(OH)D3 era de 22,8 ng/mL na linha de base, atingindo 127,5 ng/mL após o tratamento. E um outro paciente de 60 anos (imagens C e D) apresentando uma pontuação de PASI de 40,4 na linha de base, atingindo uma pontuação de 12,4 após os seis meses de tratamento; e a sua concentração sérica de 25(OH)D3 era de 5,6 ng/mL, atingindo 103,2 ng/mL no pós tratamento⁽²⁰⁾.

Figura 2 - Fotografias de dois pacientes masculinos com psoríase em seu estado antes (A e C) e depois (B e D) de seis meses de tratamento com vitamina D (35.000 UI por dia).



Fonte: Finamor, Sinigaglia-Coimbra, Neves, Gutierrez, Silva, Torres, et al⁽²⁰⁾.

A deficiência da Vitamina D3 está relacionada ao aumento do risco de uma série de doenças, das quais historicamente muitas mostraram melhorar com a exposição adequada de UVB na pele ou com suplementação oral ou tópica de vitamina D. Dentre essas doenças está a psoríase. Em um hospital de Ohio com pacientes maiores de 18 anos, sexo masculino e feminino, com alguma doença psiquiátrica de base, foram rotineiramente examinados na admissão para deficiência de vitamina D e receberam suplementação para corrigir ou prevenir a deficiência, com suplementação com 5.000 a 50.000 UI / dia por período de aproximadamente 7 anos. Não houve nenhum caso de hipercalcemia induzida por vitamina D3 ou quaisquer eventos adversos atribuíveis à suplementação de vitamina D3 em qualquer paciente. Três pacientes com psoríase mostraram melhora clínica acentuada em sua pele usando 20.000 a 50.000 UI / dia. E em conclusão, este mesmo trabalho mostrou que uma

suplementação de longo prazo com vitamina D3 em doses variando de 5.000 a 50.000 UI / dia parece ser segura⁽¹⁹⁾.

Foram relatados estudos de pesquisa clínica que verificaram as concentrações séricas de 25 (OH) D em pacientes com psoríase que responderam com segurança ao tratamento com 1 (OH) D3 oral, calcitriol oral ou tópico, vitamina D3 oral, e vitamina D2 oral. De forma resumida demonstraram as concentrações séricas de 25 (OH) D obtidas antes e depois do tratamento em cada relatório, com referência às definições de deficiência, suficiência e toxicidade de vitamina D, bem como à segurança e eficácia dos tratamentos. Foi observado que a maioria dos pacientes com psoríase tinham concentrações séricas normais de 25OHD antes do tratamento com vitamina D, mas que mostraram melhora clínica significativa após o tratamento. Neste trabalho, de forma resumida na Tabela 1, foi mostrado o ano de estudo, tipo de vitamina D, via de consumo, dose utilizada, número de pacientes tratados, duração do estudo e o número de pacientes que mostraram melhora clínica após o tratamento nos casos analisados nos seus relatórios e ensaios clínicos^(9,19).

Tabela 1 - Tratamentos com diferentes tipos de apresentação da vitamina D e suas respostas clínicas em pacientes com psoríase.

Ano do estudo	Vitamina D	Via de uso	Dose/dia	Número de pacientes	Melhora de 100%	Melhora significativa	Duração do estudo
1936	D2	Oral	Não disponível	3	2	3	6 meses
1986	1(OH)D3	Oral	1 mcg	17	5	13	6 meses
1988	Calcitriol	Oral	0,5 mcg	4	0	1	6 meses
1988	Calcitriol	Tópico	0,5 mcg/mg	19	3	16	6 meses
1988	Calcitriol	Oral	0,5 a 2 mcg	14	3	10	12 meses
1988	Calcitriol	Tópico	3 mcg/mg	3	3	3	6 meses
1990	Calcitriol	Oral	0,5 a 2 mcg	9	0	7	+ 6 meses
1996	Calcitriol	Oral	0,5 a 4 mcg	85	20	47	36 meses
2012	D3	Oral	40.000UI	2	1	2	5 meses

Ano do estudo	Vitamina D	Via de uso	Dose/dia	Número de pacientes	Melhora de 100%	Melhora significativa	Duração do estudo
2013	D3	Oral	50.000UI	9	1	9	6 meses
2019	D2	Oral	50.000UI	1	1	1	+ 2 anos
			TOTAL	166	39	112	

Fonte: Adaptado de McCullough, McCullough, Lehrer, Travers, Repas⁽⁹⁾.

Concluiu-se que as formas de vitamina D oral e tópica foram eficazes no tratamento da psoríase, não havendo quaisquer problemas graves de segurança em nenhum relatório de caso ou ensaio clínico neste trabalho⁽⁹⁾.

CONCLUSÕES

A hipovitaminose D sérica tem impacto na doença psoríase. Os trabalhos prévios mostraram associações muito significativas entre o aumento do nível séricos e a melhora da apresentação clínica da doença. Infelizmente, a suplementação oral ainda é bastante controversa em nosso meio, assim como os valores séricos considerados ótimos a se tomar como base. Mas é de fundamental importância que mais estudos sejam feitos, e que os médicos levem em consideração a suplementação de vitamina D em populações com deficiência da mesma, como em pacientes com psoríase, por exemplo.

A dosagem sérica da vitamina D na rotina de exames de pacientes com ou sem doenças mediadas pelo sistema imune, e a observação na prática clínica e dermatológica dos valores pré e pós tratamento, assim como o quadro clínico do paciente nesses dois contextos, seria fundamental para surgirem novos trabalhos, novas discussões e possibilidades terapêuticas no rol de protocolo de tratamento de uma doença.

REFERÊNCIAS

1. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ÂLBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Ver Bras Reumatol. [Internet]. 2010 [citado 2021 out. 12];50(1):67-80. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042010000100007>
2. Vidal MdL. Associação entre os níveis séricos de vitamina D e a gravidade da psoríase. [Dissertação] [Internet]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/34379/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20Marcela%20de%20Lima%20Vidal.pdf>
3. Rodrigues JMC, Gandra MF, Dos Santos IXP, Barbosa HCD, Acciarito MFTG, Oliveira JRA, et al. Estresse e psoríase: novas abordagens no tratamento. Rev Eletrônica Acervo Cient. [Internet]. Out 2020 [citado 2021 out. 12];12:e4638. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/4638/2915>
4. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. Jama. [Internet]. Mai 2020 [citado 2021 out. 13];2020;323(19):1945-60. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766169?casa_token=JKc_cWrcgtMAA AAA:7ZXQbHwVBpQzx3-8CGV1AzmwhN6bPNwNAI2fCLJXfKuGy15fk4MM3zsRfBuCccmCA9jrEB79nBI
5. Diniz M. Psoríase: Recomendações atuais do tratamento. Sessões Clínicas em Rede - UNIMED. 2020.
6. Pinto BMD. Caracterização da ingestão alimentar em doentes com psoríase. [Dissertação] [Internet]. Instituto Universitário Egas; 2019. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2766169>
7. de Carvalho C, de Almeida Gonçalves LV, Rodrigues TRA. Tratamento alternativo para psoríase: relato de caso. Rev Ciência e Saúde On-line. [Internet]. 2018 [citado 2021 out. 13];2018;3(3). Disponível em: <https://revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/view/111/101>
8. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MDF. Psoríase na infância e na adolescência. An Bras Dermatol. [Internet]. Fev 2009 [citado 2021 out. 14];84:09-20. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000100002>
9. McCullough PJ, McCullough WP, Lehrer D, Travers JB, Repas SJ. Oral and Topical Vitamin D, Sunshine, and UVB Phototherapy Safely Control Psoriasis in Patients with Normal Pretreatment Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations: A Literature Review and Discussion of Health Implications. Nutrients. [Internet]. Fev 2021 [citado 2021 out. 14];13(5):1511. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202103.0061/v1>
10. Fé RCDM. Utilização de altas doses de vitamina d como alternativa para tratamento de paciente com psoríase: Revisão sistemática de literatura [Trabalho de conclusão de curso]: Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí; 2016.
11. Fu LW, Vender R. Systemic role for vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. Dermatology research and practice. [Internet]. Jun 2011 [citado 2021 out. 15];276079. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2011/276079>

12. Esteves MAM. Plantas e produtos vegetais no tratamento da psoríase. [Dissertação] [Internet]. Universidade de Lisboa; 2019. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43441/1/MICF_Marta_Esteves.pdf
13. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patrì A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. Clin Rheumatol. [Internet]. Ago 2016 [citado 2021 out. 16];35(8):1893-901. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3295-9>
14. 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. [Internet]. Jun 2017 [citado 2021 out. 16];18(2):195-205. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9411-6>
15. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Serum vitamin D level—the effect on the clinical course of psoriasis. Postepy Dermatol Alergol. [Internet]. Dez 2016 [citado 2021 out. 16];33(6):445. Disponível em: <https://www.termedia.pl/Serum-vitamin-D-level-the-effect-on-the-clinical-course-of-psoriasis,7,28803,1,1.html>
16. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? Dermatoendocrinol. [Internet]. Jul 2011 [citado 2021 out. 17];3(3):180-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219168/>
17. Mattozzi C, Paolino G, Richetta AG, Calvieri S. Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: an update. J Dermatol. [Internet]. Mai 2016 [citado 2021 out. 17];43(5):507-14. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1346-8138.13305?casa_token=4zM-T66abB4AAAAA:acQxabTjBGPiuJJlyhiVTaDjIrdSEmgkNptsxP-Tlib4sVJcCj88tlyN2tnvOtoDm3VfT5xb5rERV7ON
18. de Castro GSG, Sant'Anna WC, Da Silva CVA, Da Silva ARF, Filoni E. A importância do ultravioleta no vitiligo e na psoríase. Life Style. [Internet]. 2020 [citado 2021 out. 17];7(1):69-76. Disponível em: <https://revistas.unasp.edu.br/LifestyleJournal/article/view/1203/1176>
19. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. J Steroid Biochem Mol Biol. [Internet]. Mai 2020 [citado 2021 out. 18];189:228-39. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076018306228?casa_token=TIIT2h7AEsUAAAAA:rUkYAiTJo6v9kA_H5bFzVpjd6aC9ka0dVt1tUz-RibVEXalmvzLq2g_JZctUls4kQbJ1CsTS7vE
20. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, 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. [Internet]. Jan 2013 [citado 2021 out. 18];5(1):222-34. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/derm.24808>