

# **MÊS DE NASCIMENTO E RISCO DE PSORÍASE**

Dissertação

Artigo de investigação médica

## **Autora**

Ana Isabel Gomes Martins

## **Orientador**

Prof. Doutor Tiago da Costa Ferreira Torres

**Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar -Universidade do Porto**

Mestrado Integrado em Medicina

2016 / 2017

# **MÊS DE NASCIMENTO E RISCO DE PSORÍASE**

## **MONTH OF BIRTH AND RISK OF PSORIASIS**

**Ana Martins**<sup>1</sup>, **Tiago Torres**<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia e Responsável pela Consulta de Psoríase

<sup>3</sup> Assistente de Dermatologia do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

### **Correspondência:**

Ana Isabel Gomes Martins

Rua Jaime Brasil, nº104, andar 6.09

4350-009, Porto, Portugal

Email: [anaigmartins.med@gmail.com](mailto:anaigmartins.med@gmail.com)

## **NOTA INTRODUTÓRIA**

O artigo original, apresentado para fins de obtenção do grau de Mestre em Medicina, resultou de um projeto de investigação desenvolvido no âmbito da disciplina Dissertação/Projecto/Estágio do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

O projeto de investigação foi realizado durante o ano letivo 2016/2017 no Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto (CHP), sob a orientação e supervisionamento do Prof. Doutor Tiago Torres, médico dermatologista.

Este artigo foi submetido para publicação na revista Acta Médica Portuguesa e foi redigido de acordo com as normas da revista e com as normas preconizadas pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

## ÍNDICE

RESUMO .....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUÇÃO .....	3
MATERIAIS E MÉTODOS .....	4
RESULTADOS .....	5
DISCUSSÃO.....	7
REFERÊNCIAS .....	10
AGRADECIMENTOS .....	12
ANEXOS.....	13
Proposta do plano de actividades e do orientador .....	14
Formulário para registo de dados (Protocolo de avaliação de doentes) .....	17
Carta dirigida à Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP .....	16

# MÊS DE NASCIMENTO E RISCO DE PSORÍASE

## RESUMO

**Introdução:** A psoríase é uma dermatose imunomediada caracterizada por inflamação crónica, proliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos, hiperplasia vascular e infiltração de células inflamatórias. É uma doença multifatorial influenciada por alterações genéticas e epigenéticas despoletadas por estímulos ambientais. Clima e exposição solar parecem afetar a prevalência da psoríase e a radiação ultravioleta é útil na abordagem terapêutica.

**Objetivos:** Avaliar a influência do mês de nascimento no risco de desenvolver psoríase abordando a importância dos agentes ambientais durante o período pré-natal.

**Metodologia:** Comparação da distribuição dos meses de nascimentos nos pacientes com psoríase (n=755) seguidos no Centro Hospitalar do Porto com os indivíduos residentes na região norte de Portugal (n=6,560,032), usando o teste Qui-quadrado e correção de Bonferroni. Calculou-se *odds ratio* e intervalos de confiança a 95%, comparando a frequência de nascimentos de pacientes com psoríase e da população geral em determinado mês relativamente ao resto do ano.

**Resultados:** Observou-se uma diminuição do número de nascimentos de pacientes com psoríase no mês de Outubro estatisticamente significativa (OR 0.74; 95% CI 0.55–0.99; p 0.041; correção Bonferroni p 0.498, p< 0.05). Após correção de Bonferroni e após agrupar os meses por trimestres, não se observaram diferenças estatisticamente significativas.

**Conclusões:** As diferenças estatísticas pouco significativas e não significativas apresentadas podem ser explicadas pelas características meteorológicas particulares de Portugal que podem tornar a síntese de vitamina D relativamente estável durante o ano. A percepção da influência ambiental no desenvolvimento de determinada patologia é importante porque permite o estabelecimento de medidas preventivas que conduzirão à diminuição da sua incidência.

**Palavras-chave:** psoríase, mês de nascimento, sazonalidade, vitamina D, UVB.

## ABSTRACT

**Introduction:** Psoriasis is an immunemediated dermatosis which is characterized by chronic inflammation, abnormal proliferation and aberrant differentiation of keratinocytes, hyperplastic blood vessels and infiltration of inflammatory cells. Psoriasis is a multifactorial disease and is influenced by genetics and epigenetic modifications that can be triggered by environmental factors. Climate and sun exposure may affect psoriasis prevalence and the ultraviolet (UV) radiation is a useful treatment.

**Objectives:** Evaluate the relationship between the month of birth and risk of developing Psoriasis, approaching the importance of environmental agents during the prenatal period.

**Methods:** The monthly distribution of births of patients with Psoriasis (n=755) was compared to that of the population from northern Portugal (n=6,560,032) using the chi-square test and Bonferroni correction. Monthly *odds ratio* and 95% confidence interval were also calculated by comparing frequencies of patients and general population born in a certain month versus the rest of the year.

**Results:** Birth rate of psoriasis patients decreased in October (OR 0.74; 95% CI 0.55 – 0.99; p 0.041; Bonferroni corrected p 0.498, p< 0.05). After Bonferroni correction and after grouping the months by trimesters, no statistical significant differences were found.

**Conclusions:** Our results may be related to the particular meteorological characteristics of Portugal that may lead to stabilization of the vitamin D synthesis during the whole year. The perception of the environmental influence on the development of a specific pathology is very important because it allows the establishment of preventive measures that will reduce disease incidence.

**Keywords:** psoriasis, month of birth, seasonality, vitamin D, UVB.

### INTRODUÇÃO

A psoríase é uma dermatose imunomediada caracterizada pela inflamação crónica, proliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos, hiperplasia vascular e infiltração de células inflamatórias na derme e epiderme<sup>[1], [2]</sup>. Afeta cerca de 2% da população mundial e, assim como outras doenças autoimunes (DAI), resulta da combinação de alterações genéticas e epigenéticas que podem ser despoletadas por estímulos ambientais<sup>[1]</sup>.

Representa uma doença clinicamente heterogénea com variadas apresentações tais como psoríase crónica em placa, psoríase gutata, psoríase pustulosa, psoríase generalizada ou eritrodérmica. A psoríase crónica em placas é a mais frequente (85-90%) e caracteriza-se por placas bem delimitadas, eritematosas e simétricas com descamação prateada aderente<sup>[3]</sup>. Os locais comumente afetados são o couro cabeludo, cotovelos, joelhos e região lombar. Para além da pele, a psoríase tem diversas manifestações extracutâneas sendo que a mais frequente é a doença articular. A artrite psoriática afeta aproximadamente 30% dos indivíduos com psoríase<sup>[3]</sup> e pode atingir não só as articulações periféricas como o esqueleto axial (espondilite), a inserção dos tendões e ligamentos (entesite) e inflamação dos dedos (dactilite) aumentando em grande escala a morbidade destes pacientes<sup>[4]</sup>.

Estudos afirmam que o clima e a exposição solar afetam a prevalência da psoríase<sup>[2]</sup>. Por outro lado, está também documentado que a psoríase melhora no verão e piora no inverno em muitos indivíduos<sup>[5]</sup>. Para além disso, a vitamina D é comprovadamente uma terapêutica fundamental para estabilização desta patologia<sup>[6]</sup>.

Este estudo tem como objetivo avaliar a existência de relação entre o mês de nascimento e o risco de psoríase tentando perceber se os estímulos ambientais durante o período pré-natal terão influência na suscetibilidade à psoríase na vida adulta.

O mês de nascimento associa-se à exposição a diversas variáveis ambientais tais como índice de radiação ultravioleta, particularmente relevante nos últimos meses da gravidez, concentração de vitamina D no período pré-natal, níveis hormonais, stress entre outros que podem modular o sistema imune desde o período que antecede o nascimento e alterar a suscetibilidade às doenças da vida adulta. Existem estudos anteriormente realizados que defendem que nascer em dada altura do ano pode influenciar a suscetibilidade às doenças imunomediadas que se manifestam mais tardiamente.<sup>[8]</sup> Para além disso, esses estudos mostraram congruência nos resultados pelo que se levanta a hipótese de, para além da sazonalidade poder influenciar a suscetibilidade individual às doenças imunomediadas, existir um padrão de distribuição mensal semelhante entre as diferentes doenças imunomediadas.

Uma vez que a vitamina D é capaz de modular o sistema inato e adaptativo, modificar o *turnover* dos queratinócitos<sup>[7]</sup> e que os pacientes com psoríase possuem um défice desta vitamina<sup>[9]</sup>,

<sup>[10]</sup> será importante perceber se o risco de desenvolver psoríase se correlaciona com a distribuição sazonal da radiação ultravioleta B e da 25-hidroxivitamina D nos últimos meses da gestação. O segundo objetivo deste estudo será, então, levantar hipóteses que permitam explicar os resultados encontrados sendo que uma delas abordará a influência e importância da vitamina D durante o período pré-natal na suscetibilidade à psoríase e a outras doenças autoimunes.

### MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de investigação clínica, institucional e observacional aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto (CHP).

Os casos (n=755) consistiram em doentes da Consulta de Psoríase do Centro Hospitalar do Porto, durante o período de 1 de janeiro de 2012 a 29 de fevereiro de 2016. Estes indivíduos nasceram no período compreendido entre 1929 e 2005 e pertencem aos distritos de Viana do Castelo, Porto, Braga, Bragança, Vila Real, Aveiro, Viseu e Guarda. Neste trabalho apenas foram selecionados pacientes com psoríase vulgar pelo que doentes diagnosticados com psoríase gutata, psoríase inversa, psoríase pustulosa, psoríase palmo plantar não foram incluídos da amostra. Foram também excluídos pacientes de outras nacionalidades. Os dados recolhidos foram obtidos a partir do processo clínico eletrónico. Analisaram-se as seguintes variáveis: data de nascimento, sexo, idade de início da sintomatologia, gravidade da doença, história familiar e envolvimento articular. A gravidade da doença foi classificada em leve ou moderada a grave tendo em conta o tratamento realizado. Se tratamento à base de terapêutica tópica, a psoríase é classificada como leve. No entanto, se necessário outro tratamento como agentes modificadores de doença (ex. metotrexato, ciclosporina e acitretina), fototerapia, agentes biológicos, a psoríase é classificada como moderada a grave.

A população controlo (n=6,560,032) corresponde aos pacientes portugueses nascidos no mesmo período e área geográfica dos pacientes com psoríase de forma a obter dois grupos o mais homogêneos possível. Estes dados foram fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística.

A distribuição dos meses de nascimento nos pacientes com psoríase foi comparada com a distribuição correspondente dos meses de nascimento da população portuguesa pelo teste do Qui-quadrado. Cada mês foi analisado separadamente e comparado com os 11 meses restantes usando uma tabela 2x2 para o teste do Qui-quadrado. Usou-se, posteriormente, a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Calculou-se os *odds ratio* e os intervalos de confiança a 95% com base na distribuição Poisson e considerou-se estatisticamente significativo o valor de  $p < 0,05$ . Toda a análise estatística foi realizada com IBM® SPSS® Statistics Version 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY).

**RESULTADOS**

A fim de investigar a influência do mês de nascimentos na suscetibilidade para a psoríase, comparou-se a distribuição dos meses de nascimento nos pacientes com psoríase com os indivíduos residentes na região norte de Portugal.

Analisando os dois grupos, constatou-se que existe um ligeiro predomínio de indivíduos do sexo masculino em ambos os grupos, 58,15% no grupo dos doentes com psoríase e 55,42% na população geral, não se verificando diferenças estatisticamente significativas. Os doentes com psoríase apresentam uma idade média de  $52,07 \pm 15,22$  anos e duração da doença de  $19,35 \pm 13,27$  anos. A distribuição referente à gravidade da patologia mostrou um ligeiro predomínio de pacientes com psoríase leve (54,83%). Cerca de 15% apresentam envolvimento articular conjuntamente com o atingimento cutâneo e, aproximadamente, um quarto dos doentes (25,83%) apresenta história familiar de doença psoriática (tabela I).

Verificou-se diferença estatisticamente significativa em relação às idades dos dois grupos o que reflete o facto de existirem mais nascimentos em determinados anos, originando uma média ligeiramente mais alta. No entanto, o intervalo de anos de nascimento já tinha sido definido inicialmente e de acordo com a população de doentes com psoríase pelo que não influencia a análise de resultados.

	Casos <i>n</i> (%)	Controlos <i>n</i> (%)	p value
+Homens	439 (58,15%)	3635569 (55,42%)	0.142
++Idade *	$52,07 \pm 15,22$	$54,86 \pm 20,45$	$6,1 \times 10^{-7}$
Duração da doença *	$19,35 \pm 13,27$	-	-
Grau de gravidade			
Leve	414 (54,83%)	-	-
Moderada a Grave	341 (45,17%)	-	-
Envolvimento articular	114 (15,10%)	-	-
História familiar	195 (25,83%)	-	-

\*Média  $\pm$  desvio-padrão; + Teste Qui-quadrado; ++ Teste *t-Student*

**Tabela I. Características demográficas e clínicas dos doentes em estudo**

Usando o teste Qui-quadrado e recorrendo a tabelas 2x2, calculou-se os *odds ratio* e os intervalos de confiança a 95% com base na distribuição Poisson. Observou-se a existência de uma diminuição do número de nascimentos de pacientes com psoríase no mês de outubro que foi

## MÊS DE NASCIMENTO E RISCO DE PSORÍASE

estatisticamente significativa (OR 0.74; 95% CI 0.55 – 0.99; p 0.041). Após a correção de Bonferroni, deixou de se verificar diferenças estatisticamente significativas (tabela II).

Mês	Frequência de psoríase por mês, %	Frequência de nascimentos na região norte	OR (95% CI)	Significância, p	p após correção de Bonferroni
Janeiro	9,1%	9,0%	1,02 (0,80 - 1,31)	0,880	10,562
Fevereiro	6,6%	8,0%	0,81 (0,61 - 1,08)	0,152	1,828
Março	7,3%	9,1%	0,79 (0,60 - 1,03)	0,085	1,021
Abril	10,3%	8,5%	1,24 (0,98 - 1,56)	0,076	0,906
Mai	8,2%	8,4%	0,97 (0,75 - 1,26)	0,818	9,819
Junho	7,3%	7,8%	0,93 (0,71 - 1,22)	0,600	7,199
Julho	9,4%	8,1%	1,18 (0,93 - 1,51)	0,173	2,080
Agosto	9,3%	8,2%	1,15 (0,90 - 1,47)	0,269	3,224
Setembro	8,1%	8,4%	0,96 (0,74 - 1,24)	0,745	8,938
Outubro	6,4%	8,4%	0,74 (0,55 - 0,99)	<b>0,041</b>	0,498
Novembro	9,8%	7,9%	1,27 (1,00 - 1,61)	0,052	0,629
Dezembro	8,2%	8,2%	1,00 (0,77 - 1,30)	0,974	11,692

Tabela II. Odds Ratio com 95% CI ajustados para a distribuição dos meses de nascimento nos pacientes com psoríase e na população portuguesa

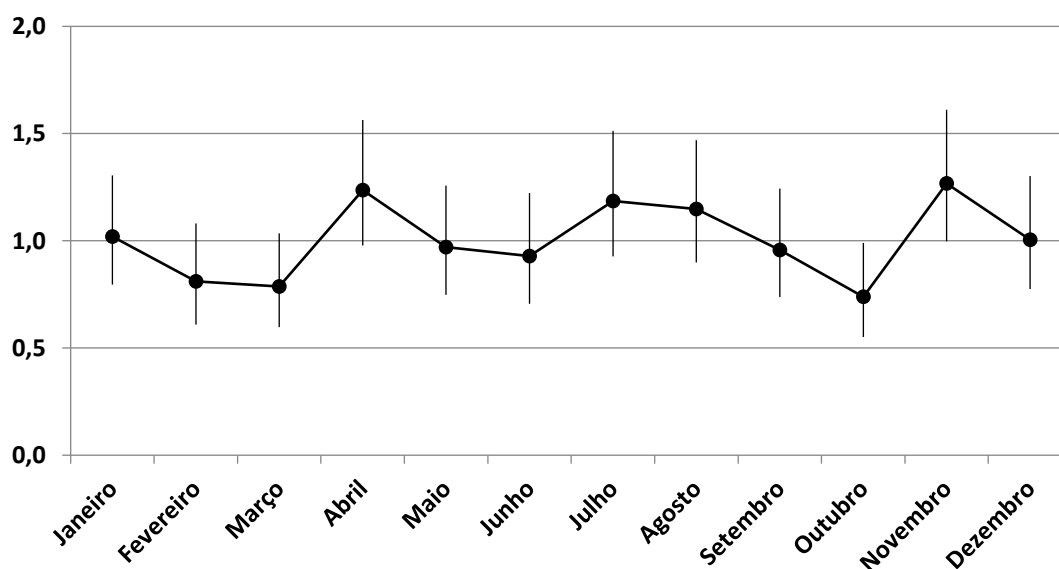


Figura 1. Odds ratio com 95% CI ajustados para a distribuição dos meses de nascimento nos pacientes com psoríase e na população portuguesa

## MÊS DE NASCIMENTO E RISCO DE PSORÍASE

Posteriormente, agrupou-se os meses por trimestres e realizou-se o mesmo estudo estatístico. Nesta situação, verificou-se uma diminuição do número de nascimentos de indivíduos com psoríase nos primeiros três meses mas esta diferença não é estatisticamente significativa (tabela III).

Meses	Frequência de psoríase, %	Frequência de nascimentos na região norte	OR (95% CI)	Significância, p
Jan-Fev-Mar	23,0	26,1	0,85 (0,72-1,00)	0,056
Abril-Mai-Jun	25,8	24,8	1,06 (0,90-1,25)	0,499
Jul-Ago-Set	26,8	24,6	1,12 (0,95-1,31)	0,176
Out-Nov-Dez	24,4	24,5	0,99 (0,84-1,17)	0,937

**Tabela III. Odds Ratio com 95% CI ajustados para a distribuição trimestral de nascimento nos pacientes com psoríase e na população portuguesa**

## DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro realizado sobre o efeito do mês de nascimento na suscetibilidade à psoríase na população portuguesa. Após a realização da análise estatística, detetou-se uma diminuição do número de nascimentos de pacientes com psoríase no mês de outubro que foi estatisticamente significativo. É difícil explicar como se observou uma diminuição de nascimentos de pacientes com psoríase em outubro e, no mês seguinte, em Novembro, um aumento considerável do número de nascimentos. Por outro lado, após a correção de Bonferroni deixou de se verificar diferenças estatísticas significativas. Após agrupar os meses por trimestres, verificou-se uma diminuição do número de nascimentos de indivíduos com psoríase nos primeiros três meses do ano mas não se encontraram diferenças estatisticamente significativas.

Vários estudos realizados corroboram a influência do mês de nascimento no desenvolvimento de doenças autoimunes. A DAI mais estudada foi a esclerose múltipla. Estudos realizados na Noruega <sup>[15],[16]</sup> demonstraram um pico de maior prevalência em abril, em Itália <sup>[17]</sup> um pico de maior prevalência em abril e pico protetor em outubro, na Escócia <sup>[18]</sup> menor risco durante o outono e maior risco para os nascimentos na primavera, em Espanha <sup>[19]</sup> menor risco no inverno (janeiro a março) e maior risco no Verão (julho a setembro). Um outro estudo <sup>[8]</sup> avaliou várias DAI para além da esclerose múltipla, tais como a artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, colite ulcerosa e doença de Chron. Os resultados demonstraram um pico protetor no mês de outubro, em todas essas patologias à exceção da colite ulcerosa. Resultados revelaram que aproximadamente 5% dos casos de DAI seriam prevenidos pela eliminação do fator de risco responsável pelas diferenças

na distribuição sazonal do nascimento dos pacientes com DAI <sup>[8]</sup>. Um estudo realizado em Portugal <sup>[20]</sup> sobre o mês de nascimento e o risco de esclerose múltipla não obteve resultados estatisticamente significativos.

A hipótese mais frequentemente apresentada nos estudos para explicar as diferenças encontradas é a variação mensal dos níveis de radiação UVB que influenciam os níveis de vitamina D na grávida. Os investigadores afirmam que níveis superiores de vitamina D na grávida no último trimestre diminuem o risco de doenças imunomediadas na descendência.

A vitamina D apresenta diversas funções como modulação do sistema imune, diferenciação dos queratinócitos e inibição da sua proliferação <sup>[7]</sup>. Para além disso, está envolvida na integridade da barreira cutânea <sup>[7]</sup>. As alterações do metabolismo da vitamina D podem alterar a integridade da barreira cutânea e favorecer uma condição inflamatória e/ou infecciosa <sup>[7]</sup>. A vitamina D é capaz de suprimir a resposta inflamatória mediada por TLR (Toll Like-receptors), diminuir a produção e secreção de citocinas pelas células mononucleares <sup>[11]</sup>, nomeadamente, de citocinas da via Th1 e inibir a proliferação dos linfócitos T <sup>[12]</sup>. Para além disso, promove a autofagia nos macrófagos humanos ajudando na defesa de infeções oportunistas <sup>[13]</sup>. Sendo os linfócitos T as principais células implicadas na fisiopatologia da psoríase<sup>[3]</sup>, a sua inibição terá claramente um papel favorável na evolução da patologia.

Vários estudos afirmam que os pacientes com psoríase possuem um défice de vitamina D <sup>[9]</sup>. <sup>[10]</sup> que poderá ajudar a explicar a disfunção imunitária cutânea que acompanha a psoríase. Para além disso, o clima e a exposição solar afetam a prevalência da psoríase <sup>[2]</sup> e verifica-se melhoria da dermatose psoriática no verão e agravamento no inverno <sup>[5]</sup>. Esta alteração da sintomatologia com a sazonalidade é explicada pela rápida redução dos marcadores inflamatórios sistémicos e locais após a exposição solar e pelo papel imunossupressor da radiação UVB <sup>[14]</sup>. Pelo mesmo facto, os tratamentos com derivados de vitamina D e exposição à radiação UV através da fototerapia são inequivocamente eficazes e tratamentos de primeira linha <sup>[6]</sup>.

Durante a gravidez, a vitamina D é capaz de induzir alterações no genoma <sup>[20]</sup> e o seu défice parece aumentar o risco de esclerose múltipla na descendência <sup>[22]</sup>, aumento da prevalência de sensibilização alérgica a vários alimentos e alérgenos ambientais <sup>[23]</sup>, eczema, asma <sup>[24]</sup> e rinite alérgica <sup>[25],[26]</sup> na infância, diminuição da densidade óssea <sup>[27],[28]</sup>, diabetes mellitus tipo 1 <sup>[29][30][31]</sup>, maior risco de infeções respiratórias das vias aéreas inferiores <sup>[32]</sup>, entre outros.

O nosso estudo corrobora a existência de uma diminuição dos nascimentos de pacientes com psoríase no mês de outubro, resultado também encontrado noutros estudos realizados. No entanto, a diferença estatística é pouco significativa e verificou-se um aumento do número de nascimento em novembro dificultando a formulação de hipóteses. Após agrupar os meses por trimestres, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas.

## MÊS DE NASCIMENTO E RISCO DE PSORÍASE

O estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra (n=755) é relativamente pequeno o que pode limitar a detecção de diferenças estatisticamente significativas. Em segundo lugar, apenas foram incluídos os pacientes com psoríase do Centro Hospitalar do Porto, sendo que os pacientes com psoríase com a mesma distribuição geográfica seguidos noutros centros e os que não têm seguimento não foram contabilizados. Por isto, não é possível excluir a existência de significância estatística num estudo com uma amostra de maior dimensão. Em terceiro lugar, apesar de terem sido excluídos os cidadãos de nacionalidade estrangeira, não foi controlado a permanência da progenitora em Portugal durante a gravidez pelo que alguns indivíduos possam ter estado sob diferentes condições climáticas das existentes em Portugal durante o período pré-natal. Para além disso, os pacientes do estudo podem não ter vivido durante a sua vida em Portugal e ter estado sujeito a outros fatores ambientais durante a vida adulta, aumentando ou diminuindo o risco de desenvolver psoríase, confundindo os resultados. Por outro lado, o período de nascimentos dos nossos pacientes foi de 78 anos o que pode ter diluído um eventual efeito de um fator ambiental flutuante ao longo do tempo.

Uma possível explicação para a diferença estatística ser pouco significativa ou não ser significativa é a posição geográfica de Portugal, no sul da Europa, conferindo-lhe características meteorológicas particulares com um clima temperado e boa exposição solar durante todo o ano o que pode tornar a síntese de vitamina D relativamente estável durante todo o ano.

A perceção da influência do ambiente no desenvolvimento de determinada patologia é muito importante uma vez que permite o estabelecimento de medidas preventivas que conduzirão à diminuição da sua incidência.

O défice de vitamina D é comum<sup>[33][34]</sup> e afeta cerca de mil milhões de pessoas em todo o mundo<sup>[35]</sup>. É importante proceder à sua suplementação para garantir os níveis adequados desta vitamina, melhorando a saúde materno-infantil. A identificação de outros fatores ambientais sazonais será também crucial para a compreensão da patogénese das doenças imunomediadas e da criação de estratégias de prevenção.

## REFERÊNCIAS

- [1] Deng Y, Chang C, Lu Q. "The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive." *Clinic Rev Allerg Immunol* (2016): 50:377-389.
- [2] Wolf-Henning Boehncke, Michael P Schön. "Psoriasis." *Lancet* (2015) 386: 983–994.
- [3] W. Alwan, F.O. Nestle. "Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine." *Clin Exp Rheumatol* (2015) 33(93):2-6.
- [4] Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al.: Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(9): 1387–1394
- [5] Balato N, Di Costanzo L, Patrino C, Patrì A, Ayala F. "Effect of weather and environmental factors on the clinical course of psoriasis." *Occup Environ Med* (2013) 70(8): 600
- [6] Asta Juzeniene, Mantas Grigalavicius, Marina Juraleviciute, William B. Grant "Phototherapy and vitamin D". *Clinics in Dermatology* (2016) 34 (5): 548-555.
- [7] 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) 43: 507–514.
- [8] Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, Giovannoni G, Hyppönen E, Ebers GC, et al. "Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study." *BMC Med* (2012) 10: 69.
- [9] Orgaz-Molina J, Buendía-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): 67(5): 931-938.
- [10] 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. *J Am Acad Dermatol* (2013); 68: 511–512.
- [11] Khoo AL, Chai LY, Koenen HJ et al. Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals. *Clin Exp Immunol* (2011); 164: 72–79.
- [12] Gorman S, Judge MA, Burchell JT, Turner DJ, Hart PH. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the ability of transferred CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> cells to modulate T helper type 2-driven asthmatic responses. *Immunology* (2010); 130: 181–192
- [13] Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* (2004); 173: 2909–2912.
- [14] Søyland E, Heier I, Rodríguez-Gallego C, Mollnes TE, Johansen FE, Holven KB, et al. "Sun exposure induces rapid immunological changes in skin and peripheral blood in patients with psoriasis." *Br J Dermatol*. (2011) 164(2):344-55.
- [15] Grytten N, Torkildsen Ø, Aarseth JH, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP, et al. "Month of birth as a latitude-dependent risk factor for multiple sclerosis in Norway" *Mult Scler J* (2013) 19: 1028–1034.
- [16] Torkildsen O, Aarseth J, Benjaminsen E, Celius E, Holmøy T, Kampman MT, et al. "Month of birth and risk of multiple sclerosis: confounding and adjustments." *Ann Clin Transl Neurol*. (2014) 141-144.
- [17] Menni C, Lowell WE, Bentzen J, et al. "Short and long term variation in ultraviolet radiation and multiple sclerosis". *Int J Environ Res Public health* (2012) 9: 685–97.
- [18] Bayes HK, Weir CJ, O'Leary C. "Timing of birth and risk of multiple sclerosis in the Scottish population". *Eur Neurol* (2010). 63: 36–40.

## MÊS DE NASCIMENTO E RISCO DE PSORÍASE

- [19] Villar-Quiles RN, Matías-Guiu JA, Ortega G, González-Suárez I, Oreja-Guevara C, Matías-Guiu J “Analysis of the Relationship between the Month of Birth and Risk of Multiple Sclerosis in a Spanish Population”. *Eur Neurol* (2016) 76: 202–209.
- [20] Barros P, de Sá JM, Sá MJ. “Month of birth and risk of multiple sclerosis in a Portuguese population” *Clin Neurol Neurosurg* (2013) 115: 1762–1765.
- [21] Al-Garawi A, Carey VJ, Chhabra D, Mirzakhani H, Morrow J, Lasky-Su J, Qiu W et al. “The Role of Vitamin D in the Transcriptional Program of Human Pregnancy” *PLoS One*. (2016) 11(10): e0163832
- [22] Munger KL, Åivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A “Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort” *JAMA Neurol*. (2016) 73: 515-519.
- [23] Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. “Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey” *J Allergy Clin Immunol*. (2011) 127: 1195-1202
- [24] Chiu CY, Huang SY, Peng YC, Tsai MH, Hua MC, Yao TC, et al. “Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood”. *Pediatr Allergy Immunol*. (2015) 25: 337-343.
- [25] Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA Jr, et al. “Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization” *J Allergy Clin Immunol*. (2016) 137:1063-1070.
- [26] Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. “Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children” *Clin Exp Allergy*. (2009); 39:875-882.
- [27] Kun Z, Andrew JO, Prue H, Merci K, Jenny M, Stephen L, et al “Maternal Vitamin D Status During Pregnancy and Bone Mass in Offspring at 20 Years of Age: A Prospective Cohort Study” *J Bone Miner Res*. (2014). 29:1088-1095.
- [28] Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. “Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study” *Lancet*. (2006);367:36- 43.
- [29] Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. “Vitamin D and diabetes” *Endocrinol Metab Clin North Am*. (2010) 39:419-446
- [30] Brekke HK, Ludvigsson J. “Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity”. *Pediatr Diabetes*. (2007) 8: 11-14.
- [31] Zipitis CS, Akobeng AK. “Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis” *Arch Dis Child*. (2008) 93:512-517
- [32] Magnus MC, Stene LC, Håberg SE, Nafstad P, Stigum H, London SJ, et al. “Prospective study of maternal mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin D level and early childhood respiratory disorders” *Paediatr Perinat Epidemiol*. (2013) 27(6):532-541.
- [33] Dawodu A, Wagner CL. “Mother-child vitamin d deficiency: an international perspective”. *Arch Dis Child* (2007) 92: 737-740.
- [34] O’Riordan MN, Kiely M, Higgins JR, Cashman KD. “Prevalence of suboptimal vitamin d status during pregnancy” *Ir Med J* (2008) 101: 240-243.
- [35] Holick M. “Vitamin D deficiency”. *N Engl J Med* (2007) 357: 266–81

## **AGRADECIMENTOS**

Presto aqui o meu reconhecimento e agradecimento às pessoas que me ajudaram a alcançar os meus sonhos e a concretizar este projeto, pois sem o seu contributo, colaboração e apoio não teria sido possível concluí-lo.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Tiago Torres, o meu muito obrigada pelos momentos de aprendizagem, apoio, disponibilidade e dedicação a todo este projecto, pela motivação que me deu ao longo do percurso.

Ao Instituto Nacional de Estatística pelo auxílio e fornecimento de informação relevante para o projeto.

À mestre Andreia Bettencourt pela orientação prática, ensinamentos e disponibilidade prestada.

A toda a equipa de dermatologia pela disponibilidade e simpatia.

Aos meus pais e irmã que sempre me apoiaram e encorajaram.

Ao meu namorado por me incentivar durante este percurso.

Aos meus amigos pelos momentos de boa disposição e descontração.

# **ANEXOS**

## MÊS DE NASCIMENTO E RISCO DE PSORÍASE

Dissertação / Projeto / Relatório de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina

### PLANO DE ACTIVIDADES

Proposta ao Director do Ciclo de Estudos

#### MODALIDADE

1 - Dissertação:

Artigo de investigação médica

Artigo de revisão bibliográfica

Artigo tipo "case report"

2 - Trabalho de projecto

3 - Relatório de estágio

#### ESTUDANTE:

**Nome Completo:** Ana Isabel Gomes Martins

**Nº de aluno :** 201103740

**Contacto Telefónico :** 934839662

**Correio Electrónico:** anaigmartins.med@gmail.com

#### ORIENTADOR:

**Nome completo:** Tiago da Costa Ferreira Torres

**Grau académico:** Doutoramento

**Título profissional:** Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia e Responsável pela Consulta de psoríase do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto.

Assistente de Dermatologia do Mestrado Integrado em Medicina - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

#### TEMA DO TRABALHO

## MÊS DE NASCIMENTO E RISCO DE PSORÍASE

**Título:** Mês de nascimento e risco de psoríase

### **RESUMO DO TEMA/ACTIVIDADES A DESENVOLVER**

O mês de nascimento influencia o risco de desenvolver determinadas doenças imunomediadas, evidência demonstrada em vários estudos realizados em diferentes países e diferentes doenças imunomediadas. Algumas das patologias estudadas incluem a Esclerose Múltipla, Diabetes Mellitus, Artrite Reumatóide e Lúpus Eritematoso Sistémico que partilham entre si a existência de uma disfunção da imunorregulação que pode ser influenciada ou despoletada por alterações no meio envolvente ou no estilo de vida que se podem correlacionar com a sazonalidade e, por conseguinte, com o mês de nascimento.

Os resultados destes estudos foram concordantes entre si documentando um pico de incidência de doenças imunomediadas nos pacientes que nasceram no mês de Abril. Estes resultados são inovadores, interessantes e levantam várias questões pertinentes em relação aos possíveis agentes implicados na etiologia das doenças imunomediadas. Se a etiologia das doenças imunomediadas fosse melhor compreendida poder-se-ia no futuro desenvolver estratégias preventivas e, eventualmente, reduzir a incidência da patologia eliminando a influência da sazonalidade no desenrolar da mesma.

Neste contexto e uma vez que não existem estudos prévios sobre o risco de psoríase, considero pertinente realizar um estudo em Portugal semelhante aos previamente efetuados e avaliar, ou não, a existência de concordância com os mesmos. O estudo consistirá na avaliação de um conjunto de doentes com psoríase seguidos no Centro Hospitalar do Porto cujos dados de identificação e dados clínicos serão recolhidos dos seus processos clínicos. Os dados em análise consistirão na data de nascimento, data de diagnóstico e gravidade da patologia e história familiar. O objetivo será avaliar a influência do mês de nascimento no desenvolvimento de psoríase. Posteriormente, a discussão basear-se-á, consoante os resultados, na procura de possíveis hipóteses que permitam explicar os resultados e nos erros cometidos ao longo do processo.

O Estudante

---

O Orientador

---

Porto, 3 de outubro de 2016

**Carta dirigida à Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP**  
(a solicitar dispensa de consentimento informado para este estudo específico)

Exma. Senhora Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Ana Isabel Gomes Martins, na qualidade de aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. dispensa de consentimento informado para o estudo de investigação abaixo mencionado. Este estudo, "*Mês de nascimento e risco de psoríase: Estudo caso-controlo*" está inserido na disciplina Dissertação/Projecto/Estágio do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e será orientado e supervisionado pelo Drº Tiago Torres, médico dermatologista do Centro Hospitalar do Porto.

No presente estudo serão usados dados demográficos e clínicos não sensíveis tais como sexo, data de nascimento, data do diagnóstico da psoríase, tratamento instituído, existência de história familiar para psoríase e envolvimento articular. Os dados serão recolhidos de forma anonimizada.

O presente estudo não necessitará de colheitas de produtos biológicos, nem de realização de quaisquer tipo de intervenção/experimentação, nomeadamente estudos genéticos, exames ou consultas. No âmbito deste estudo não haverá saída de amostras para outras instituições, nem deslocações adicionais dos doentes ao Hospital. Serão garantidas a proteção da identidade dos participantes e a confidencialidade dos dados.

Data

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura

\_\_\_\_\_

**Formulário para registo de dados (Protocolo de avaliação de doentes)**

*Mês de nascimento e risco de psoríase: estudo caso-controlo*

---

Nº de código: \_\_\_\_\_

Grupo: psoríase  Controlo

Data de Nascimento : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: M  F

Idade de início: \_\_\_\_\_

Tratamento atual: \_\_\_\_\_

Grau de gravidade da doença:

Ligeira  Moderada a severa

História familiar: Sim  Não

Artrite psoriática: Sim  Não