

Cláudia Couto Sousa

## A Psoríase



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018



## **A Psoríase**

Atesto a originalidade deste trabalho

---

*Cláudia Couto Sousa*

Projeto de Pós-Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientador:** Professora Doutora Catarina Lemos

## **A Psoríase**

## **Resumo**

A psoríase é uma doença dermatológica inflamatória e crónica, de origem auto-imune e de ocorrência universal, que acomete igualmente homens e mulheres, em Portugal e no mundo. Caracteriza-se pela presença de placas eritemato-descamativas e alterações articulares com graus variados de intensidade. A psoríase altera de modo importante a qualidade de vida de seus portadores.

Os mecanismos responsáveis por esta doença ainda não estão totalmente esclarecidos, sendo provavelmente multifatoriais, envolvendo fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

Têm-se verificado um grande número de doenças sistémicas associadas à psoríase, tais como artrite psoriática, linfomas cutâneos de células T e outras doenças envolvendo os sistemas articular, gastrointestinal, cardiocirculatório e endócrino.

Apesar do número de tratamentos existentes, muitos dos doentes com psoríase exibem formas graves da doença que não são controláveis pelos tratamentos tópicos, além de que as terapêuticas sistémicas convencionais, apesar de eficazes, apresentam efeitos secundários que limitam o seu uso continuado.

Nos últimos anos, a necessidade de terapêuticas mais eficazes e seguras, associada aos avanços significativos no conhecimento da imunopatogénese da psoríase, estimularam o desenvolvimento de novas terapias, como a fototerapia e novos fármacos, como os agentes biológicos, especificamente direcionados aos mecanismos envolvidos na patogénese da doença. Os novos tratamentos da psoríase apresentam resultados bastante satisfatórios sendo, contudo, um encargo grande para o Sistema Nacional de Saúde.

**Palavras-chave:** Psoríase; linfócitos T; hiperproliferação de queratinócitos; dermatose.

## **Abstract**

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease of autoimmune and universal occurrence that affects both men and women, in Portugal and in the world. It is characterized by the presence of erythematous-desquamative plaques and articular alterations with varying degrees of intensity. Psoriasis changes in an important way the quality of life of its patients.

The mechanisms responsible for this disease are not yet fully understood, and are probably multifactorial, involving genetic, immunological and environmental factors.

There have been a large number of systemic diseases associated with psoriasis, such as psoriatic arthritis, cutaneous T-cell lymphomas and others involving the articular, gastrointestinal, cardiocirculatory and endocrine systems.

Despite the number of treatments available, many psoriasis patients have severe forms of the disease that are not controllable by topical treatments. In addition, conventional systemic therapies, although effective, have side effects that limit their continued use.

In recent years, the need for more effective and safe therapies associated with significant advances in the knowledge of the immunopathogenesis of psoriasis has stimulated the development of new therapies, such as phototherapy and new drugs, such as biological agents, specifically directed to the mechanisms involved in the pathogenesis of psoriasis disease. The new treatments of psoriasis present quite satisfactory results being, however, a great burden for the National Health System.

**Keywords:** Psoriasis; T lymphocytes; hyperproliferation of keratinocytes; dermatosis.

## **Agradecimentos**

Expresso aqui o meu agradecimento a todos os que contribuíram, de forma direta ou indireta, para a realização deste trabalho. Em particular aos grandes amigos que fiz durante o meu percurso académico, André Machado, Bruna Costa, Helena Magalhães e Vera Pereira, pelos bons momentos passados.

À Professora Doutora Catarina Lemos por me motivar por este projeto, pelo seu conhecimento, disponibilidade para ensinar e confiança, que se revelaram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Um obrigado especial ao meu namorado, Fábio Fernandes, por cuidar de mim em todos os momentos e acreditar sempre que iria ser capaz.

Aos meus amigos pelo apoio, paciência e companhia durante estes meses de trabalho.

Por último, mas não menos importante, um obrigada especial à minha mãe e à minha madrinha, pelo amor, carinho, paciência e compreensão, pois sem o vosso apoio e incentivo nada disto seria possível.

**Índice Geral**

	<b>Página</b>
<b>Resumo</b>	i
<b>Abstract</b>	ii
<b>Agradecimentos</b>	iii
<b>Índice de Figuras</b>	v
<b>Índice de Tabelas</b>	vi
<b>Abreviaturas</b>	vii
<b>I. Introdução</b>	1
<b>II. A psoríase</b>	2
2.2. Caracterização da psoríase	5
i. Caracterização da psoríase em função da idade de aparecimento	5
ii. Caracterização morfológica da psoríase	6
a. Psoríase vulgar (ou em placa)	6
b. Psoríase gutata	8
c. Psoríase inversa ou flexural	9
d. Psoríase eritrodérmica	10
e. Psoríase pustulosa	11
iii. Caracterização da gravidade da psoríase	12
<b>III. Patofisiologia da psoríase</b>	14
3.1. Fatores imunitários	15
3.2. Fatores genéticos	19
3.3. Fatores ambientais	20
<b>VI. Terapêutica da psoríase</b>	23
4.1. Terapêutica clássica	23
4.1.1. Terapêutica tópica	24
i. Emolientes e queratolíticos	24
ii. Análogos da vitamina D3	25
iii. Retinoides	27
iv. Antralina	28
v. Corticosteroides	29
4.2. Terapêutica sistémica	29
4.2.1. Metotrexato	31
4.2.2. Ciclosporina	32
4.3. Fototerapia	33
4.4. Agentes biológicos	36
<b>Conclusão</b>	40
<b>Bibliografia</b>	41

## Índice de Figuras

	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Lesões psoriáticas e respectivas localizações mais frequentes	4
<b>Figura 2.</b> Psoríase vulgar ilustrando as variações de eritema e grau de descamação deste tipo de psoríase	7
<b>Figura 3.</b> Psoríase vulgar no couro cabeludo	7
<b>Figura 4.</b> Psoríase ungueal	8
<b>Figura 5.</b> Psoríase gutata	8
<b>Figura 6.</b> Psoríase inversa na região submamária	9
<b>Figura 7.</b> Psoríase eritrodérmica da região dorsal	10
<b>Figura 8.</b> Psoríase de von Zumbusch (A), psoríase pustulosa palmoplantar (B) e acrodermatite contínua de Hallopeau (C)	11
<b>Figura 9.</b> Cálculo do índice de área e severidade da psoríase	13
<b>Figura 10.</b> Esquema da pele normal e da pele com psoríase	14
<b>Figura 11.</b> Esquema da evolução de uma lesão psoriática desde a iniciação até a manutenção da doença	16
<b>Figura 12.</b> Fenómeno de Koebner	21
<b>Figura 13.</b> Estrutura química do ácido salicílico	25
<b>Figura 14.</b> Estrutura química do calcitriol	26
<b>Figura 15.</b> Estrutura química do tazaroteno	27
<b>Figura 16.</b> Estrutura química da antralina	28
<b>Figura 17.</b> Estrutura química do metotrexato	31
<b>Figura 18.</b> Estrutura química da ciclosporina	33
<b>Figura 19.</b> Mediadores da imunopatogénese da psoríase e locais de ação dos agentes biológicos	38

## Índice de Tabelas

	<b>Página</b>
<b>Tabela 1.</b> População de células envolvidas nas lesões psoriáticas	18
<b>Tabela 2.</b> Tratamento sistémico clássico da psoríase	30
<b>Tabela 3.</b> Modalidades de fototerapia	34
<b>Tabela 4.</b> Caracterização dos agentes biológicos	37

## Abreviaturas

AINE - anti-inflamatório não esteroide

AMPc - monofosfato de adenosina cíclico, do inglês *cyclic adenosine monophosphate*

APC - célula apresentadora de antígeno, do inglês *antigen-presenting cell*

CCL - quimiocina

CCR - recetor de quimiocina

CD - grupo de diferenciação, do inglês *cluster of differentiation*

CD45RO+ - célula T de memória

CDSN - corneodesmosina

CXCL - quimiocina

DLQI - índice dermatológico de qualidade de vida, do inglês *dermatology quality of life index*

DNA - ácido desoxirribonucleico, do inglês *desoxiribonucleic acid*

EMA - Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

HCR -  $\alpha$ -*nettx coiled coil rod homolog*

HLA - antígeno leucocitário humano, do inglês *human leukocyte antigen*

ICAM-1 - molécula de adesão intercelular, do inglês *intercellular adhesion molecule 1*

IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IFN - interferão

IL - interleucina

IM - intramuscular

IV - intravenosa

MHC - complexo principal de histocompatibilidade , do inglês *major histocompatibility complex*

MTX - metotrexato

NF-kB - fator de transcrição nuclear kB, do inglês *nuclear factor-kappa B*

NKT - linfócito NKT, do inglês *natural killer T cells*

PASI - índice de área e severidade da psoríase, do inglês *psoriasis area severity index*

PSOPortugal – Associação Portuguesa de Psoríase

PSORS - gene da suscetibilidade para a psoríase

PUVA - psoraleno-ultravioleta A

RAR - recetor do ácido retinoico

RNA - ácido ribonucleico, do inglês *ribonucleic acid*

S100 - proteínas S100

SC - subcutânea

Tc11 - células T citotóxicas

Th - célula T *helper*

TNFAIP3 - proteína 3 induzida por TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral alfa, do inglês *tumor necrosis factor alpha*

TNIP1 - proteína 1 que interage com a TNFAIP3

TRAF3IP2 - proteína 2 que interage com a TRAF3

UV - radiação ultravioleta

UVA - radiação ultravioleta A

UVB - radiação ultravioleta B

VLA-1 - antígeno muito tardio 1, do inglês *very late antigen1*

## I. Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória crónica que apesar de ter uma baixa mortalidade, tem um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, podendo-se tornar numa doença sistémica, associada a múltiplas comorbilidades. Estima-se que esta afete a qualidade de vida dos doentes de uma forma semelhante a patologias tais como as doenças oncológicas, a artrite, a doença cardíaca, a diabetes e a depressão (Boehncke e Schon, 2015). A psoríase tem um importante impacto na sociedade e nos sistemas de saúde, uma vez que a produtividade destes doentes é geralmente menor, o absentismo maior e, apesar das terapêuticas atuais serem cada vez mais eficazes, não são curativas e apresentam custos elevados quer para o doente quer para o Sistema Nacional de Saúde (Nickoloff, 2007; Bologna, 2012).

A psoríase é uma dermatose tipicamente eritemato-descamativa e de evolução crónica, com períodos de exacerbação não previsíveis, de intensidade variável e com períodos de remissão que ocorrem na maioria das vezes de forma espontânea ou induzida pelo tratamento, não sendo possível prever a sua evolução (McDonald *et al.*, 2012; Torres *et al.*, 2013).

Atualmente reconhece-se uma predisposição genética para a psoríase, contudo esta patologia é desencadeada por uma sequência de eventos que culminam na expressão clínica da doença, sendo a sua manifestação dependente de estímulos exógenos, tais como infeções agudas em geral, o estado imunológico do indivíduo e o *stress* (Minhós e Rodrigues; 2004; Rodrigo *et al.*, 2010).

Portanto, não existe consenso acerca da etiologia da psoríase, no entanto, existe uma concordância de que as lesões clínicas resultam da alteração do normal ciclo de crescimento das células epidérmicas, no qual ocorre uma hiperproliferação celular concomitante com processos inflamatórios, surgindo um infiltrado denso de leucócitos polimorfonucleares, com caraterístico epidermotropismo (Minhós e Rodrigues; 2004; Rodrigo *et al.*, 2010).

Nos últimos anos, a psoríase tem sido alvo de ampla investigação permitindo conhecer melhor a fisiopatologia da mesma e desta forma encontrar novos alvos terapêuticos. Ainda não foi encontrada uma terapia totalmente eficaz para a psoríase, contudo, na atualidade estão disponíveis tratamentos que permitem um eficaz controlo dos sinais e sintomas, permitindo melhorar a qualidade de vida dos doentes (Minhós e Rodrigues; 2004; Rodrigo *et al.*, 2010).

Face ao exposto, a realização deste trabalho teve como objetivo a revisão bibliográfica acerca da psoríase, focando a atenção na sua etiologia, diagnóstico e tratamento, sendo esta dissertação de índole teórica.

Em termos metodológicos, e tendo por base os objetivos delineados, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações, num período compreendido entre os meses de outubro de 2017 e maio de 2018, utilizando como fontes de pesquisa científica: o PubMed, o Science Direct e a b-On. A escolha destas bases de dados para a realização da pesquisa bibliográfica prende-se com o facto de serem as que em regra compilam o maior número de artigos científicos recentemente publicados na área da saúde. As palavras utilizadas na pesquisa foram: “*psoriasis*”, “*etiology*”, “*pathophysiology*”, “*genetics*”, “*diagnosis*” e “*treatment*”.

Os critérios usados na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica limitaram a pesquisa a artigos científicos escritos em inglês, português ou espanhol, com data de publicação dos últimos 10 anos, ou de anos anteriores, quando o conteúdo era relevante, e incluíram os que tinham interesse para o tema possuindo evidências experimentais acerca do mesmo.

## II. A psoríase

A primeira referência a esta doença surge na Bíblia (70 a.C.) com a designação de *tsaraat* associada a doenças que incluem o eczema, a lepra e a psoríase (Shai *et al.*, 2002). Durante centenas de anos, a psoríase, tal como todas as outras doenças descamativas, era considerada uma doença contagiosa semelhante à lepra. Só em 1841, com o dermatologista Ferdinand von Hebra, esta doença assumiu uma entidade distinta da lepra com o nome de psoríase, da palavra grega *psora*, que significa prurido (Glickman, 1986).

A psoríase é uma doença inflamatória, crónica, auto-imune e prevalente que se manifesta na epiderme, não sendo contagiosa, uma vez que não é uma doença infecciosa. A psoríase ocorre em aproximadamente 2% da população mundial, sendo mais prevalente nas raças caucasianas (1,5 a 3%) do que nas negras (0,3 a 0,7%) (Gisondi, 2009; McDonald *et al.*, 2012; Rosa, 2012). Só em Portugal, cerca de 250 mil pessoas estão diagnosticadas com esta doença (Torres *et al.*, 2013).

Esta patologia afeta de modo idêntico ambos os géneros, podendo desenvolver-se mais precocemente no género feminino. Apesar de poder surgir em qualquer época da vida, tem uma incidência bimodal, ou seja, apresenta dois picos de incidência: o primeiro entre os 20 e 30 anos e o segundo entre os 50 e os 60 anos de idade. O aparecimento precoce da psoríase pode estar associado com uma psoríase hereditária e mais severa (McDonald *et al.*, 2012; Rosa, 2012; Chong, 2013).

As lesões psoriáticas apresentam uma área bem delimitada (caso da psoríase vulgar, por exemplo) constituída por zonas eritematosas espessas, avermelhadas e cobertas de placas descamativas de cor prateada, sendo que as zonas do corpo mais afetadas são os cotovelos, os joelhos, a região lombar e sacral, o couro cabeludo, a região interglútea e a glande do pénis (Gelfand *et al.*, 2012) (Figura 1)



**Figura 1.** Lesões psoriáticas e respectivas localizações mais frequentes (retirado de <http://medderm.com.br/site/psoriase/>).

Apesar da etiologia da doença não ser bem conhecida, reconhece-se o papel da hereditariedade, dos fatores ambientais e do sistema imunológico na suscetibilidade de desenvolver esta patologia (Naldi e Mercuri, 2010; McDonald *et al.*, 2012).

A interação entre os fatores genéticos e ambientais influencia a patogênese da psoríase, nomeadamente o ciclo germinativo epidérmico, com o aumento da atividade mitótica dos queratinócitos basais e consequente descamação continuada da pele lesada. A proliferação epidérmica não é o único responsável pela patogênese da psoríase. Os fatores inflamatórios locais e sistêmicos, como a ativação de linfócitos T e de queratinócitos epidérmicos, que estimulam a produção de mediadores inflamatórios como as citocinas, são também fundamentais para a patogênese desta doença (Torres *et al.*, 2013).

Relativamente à componente genética da doença, foram identificados 9 *loci* do gene de suscetibilidade para a psoríase (PSORS 1-9), localizados no cromossoma 6, que aumentam o risco para esta patologia (Schön e Henning-Boehncke, 2005). De entre estes *loci*, supõe-se que o PSORS 1 seja o mais importante e esteja associado a mais de 50% dos casos de psoríase (Schön e Henning-Boehncke, 2005). No entanto, a não

concordância a 100% em gémeos homozigóticos sugere também uma forte contribuição dos fatores ambientais no aparecimento da psoríase (Campalani e Barker, 2005).

A mortalidade diretamente associada a esta doença é baixa, contudo, a psoríase afeta de forma direta e indireta as atividades do quotidiano e as relações sociais dos doentes, podendo surgir a rejeição social, quadros emocionais instáveis, disfunção emocional, depressão e mesmo suicídio (Flytström, 2012). Devido às comorbilidades associadas com a psoríase, tais como doenças cardiovasculares, obesidade, artrite psoriática e síndrome metabólica, esta pode não ser só uma doença dermatológica, mas torna-se numa doença sistémica (Naldi e Mercuri, 2010).

## **2.1. Caracterização da psoríase**

Atualmente conhecem-se diversos tipos de psoríase, com diferentes características e níveis de gravidade, sendo a lesão, o prurido e a descamação comuns a todos os tipos. Deste modo, esta doença pode ser classificada segundo a idade de aparecimento, a morfologia das lesões e a severidade da doença, sendo que o diagnóstico é feito com base na morfologia das lesões.

### **i. Caracterização da psoríase em função da idade de aparecimento**

A idade de aparecimento da forma vulgar da psoríase pode estar associada a fatores hereditários, surgindo assim dois tipos de psoríase: o tipo 1, de aparecimento antes dos 40 anos de idade, com uma incidência familiar elevada e maior probabilidade em se transformar numa doença generalizada, e a do tipo 2, que surge por volta dos 60 anos de idade e não apresenta predisposição familiar, sendo de ocorrência esporádica (Henseler e Christophers, 1985).

## **ii. Caracterização morfológica da psoríase**

A classificação fenotípica segundo a morfologia das lesões é a mais utilizada, pois tem como base o diagnóstico. A psoríase pode apresentar diversas manifestações cutâneas e articulares, contudo, a morfologia básica da lesão psoriática, o prurido e a descamação, é comum a todos os tipos. Todavia, a mesma pessoa pode apresentar concomitantemente diferentes tipos de psoríase e pode haver a evolução de um tipo para outro mais grave (Flytström, 2012; Marques Pinto e Filipe, 2012; Torres *et al.*, 2013).

Segundo a Associação Portuguesa de Psoríase (PSOPortugal), os tipos de psoríase mais frequentes são a psoríase vulgar, a gutata, a inversa, e os mais raros são a eritrodérmica e a pustular (PSOPortugal, 2017).

### **a) Psoríase vulgar (ou em placa)**

A psoríase vulgar (*Psoriasis vulgaris*), caracteriza-se por placas eritematosas e escamas de bordos bem definidos, cobertas por escamas esbranquiçadas a prateadas (Figura 2), com uma prevalência de 80% a 90% nos doentes psoriáticos (Flytström, 2012).

Este tipo de psoríase pode afetar qualquer parte do corpo, sendo que as lesões são mais frequentes nas superfícies corporais extensoras (cotovelos e joelhos), couro cabeludo e região lombar, normalmente distribuídas na superfície corporal de forma simétrica. Estas lesões geralmente são de pequenas dimensões (cerca 1 cm) e na ausência de tratamento tendem a aumentar, originando manchas irregulares de grandes dimensões que podem cobrir quase a totalidade da superfície corporal (Flytström, 2012; Menter *et al.*, 2013; Torres *et al.*, 2013).



**Figura 2.** Psoríase vulgar ilustrando as variações de eritema e grau de descamação deste tipo de psoríase (retirado de <https://www.cuidardocorpo.com/blog/psoriase-as-causas-os-sintomas-e-os-tratamentos-873/>).

Uma das incidências da psoríase vulgar é no couro cabeludo (Figura 3), com a presença de lesões que ultrapassam a linha de implantação do cabelo e atingem a zona posterior dos pavilhões auriculares (Chan *et al.*, 2009).



**Figura 3.** Psoríase vulgar no couro cabeludo (retirado de <https://www.fotosantesedepois.com/psoriase/>)

Outra incidência da psoríase vulgar é a nível ungueal (Figura 4), forma clínica na qual as unhas sofrem um processo de hiperqueratose conduzindo à discromia (alteração da pigmentação), onicólise (destacamento da unha) e fragmentação (Pérez *et al.*, 2013).



**Figura 4.** Psoríase vulgar nas unhas (retirado de <http://www.dermatologiasp.com/voce-sabe-o-que-e-psoriase/>)

#### **b) Psoríase gutata**

A psoríase gutata é a segunda variante mais frequente desta patologia e geralmente surge na infância ou em jovens com idade inferior a 30 anos (Flytström, 2012). Este tipo de psoríase caracteriza-se por pápulas de pequeno diâmetro (cerca de 1 cm), em forma de gotas de cor rosa salmão, cobertas por uma fina película de escama (Figura 5). Esta variante pode aparecer em qualquer zona do corpo, incluindo face e orelhas, distribuída de forma dispersa sendo, no entanto, mais frequente no tronco e extremidades proximais (Flytström, 2012; Menter *et al.*, 2013).



**Figura 5.** Psoríase gutata (retirado de <http://medicineworld.org/cancer/lead/7-2006/treating--severe-psoriasis.html>).

As referidas pápulas podem ser a manifestação inicial da psoríase num indivíduo saudável ou uma exacerbação aguda da doença, que normalmente é precedida por uma infeção faríngea estreptocócica 2 ou 3 semanas antes. Após o primeiro episódio esta pode desaparecer definitivamente ou evoluir para uma psoríase vulgar (Buxton, 2003).

### c) Psoríase inversa ou flexural

A psoríase inversa é uma variante de difícil diagnóstico que geralmente não se desenvolve isoladamente, mas em conjunto com um quadro clínico de psoríase vulgar, e afeta 2 a 6% dos doentes com psoríase. As lesões localizam-se nas áreas intertriginosas, ou seja, nas pregas cutâneas, incluindo axilas, virilhas, umbigo, pregas submamárias e interglúteas, áreas normalmente não afetadas pela psoríase vulgar (Buxton, 2003).

As lesões características são, na maioria, eritematosas, maceradas, exsudativas e raramente descamam, devido aos níveis elevados de humidade nestas zonas do corpo (Figura 6). O suor e o atrito agravam as lesões e a humidade torna-as vulneráveis a contaminações fúngicas, características que permitem diferenciar a psoríase inversa da psoríase vulgar. Contudo, o eritema pode ser a única manifestação deste tipo de psoríase, tornando difícil a sua distinção de outras dermatoses como o eczema ou a candidíase (Torres *et al.*, 2013).



**Figura 6.** Psoríase inversa na região submamária (retirado de <http://www.healtreatcure.org/breasts/itchy-breasts-pregnancy-yeast-infection-rash-get-rid/>).

#### **d) Psoríase eritrodérmica**

Quando as lesões envolvem mais de 90% da superfície corporal, a psoríase designa-se eritrodérmica, é usualmente caracterizada por prurido intenso, edema e dor, sendo a febre um sinal comum, e surge frequentemente em indivíduos com psoríase vulgar instável. A lesão deste tipo de psoríase apresenta uma natureza inflamatória e uma forma muito pouco definida disseminada por todo o corpo, com uma cor vermelha viva e de aspeto extremamente descamativo (Figura 7). Esta descamação resulta na perda de porções elevadas de pele, ao invés de pequenas escamas, como na psoríase vulgar. Sintomas como termorregulação corporal fraca, alterações cardiocirculatórias e desregulação do equilíbrio eletrolítico também são referidos (Buxton, 2003).

Esta é a variante menos frequente de psoríase, mas de uma elevada gravidade, podendo ser fatal, uma vez que a exuberância do eritema pode impedir a regulação térmica e diminuir a capacidade cutânea de barreira. A psoríase eritrodérmica pode desenvolver-se de forma gradual ou abruptamente a partir de outro tipo de psoríase, nomeadamente após a cessação abrupta do tratamento sistémico, ou associada à toxicidade inerente à fototerapia ou infeção (Marques Pinto e Filipe, 2012).



**Figura 7.** Psoríase eritrodérmica da região dorsal (retirado de <http://bemvivendopsoriase.blogspot.pt/2010/10/psoriase-eritrodermica.html>).

### e) Psoríase pustular

A psoríase pustular ou pustulosa é caracterizada pela presença de múltiplas pústulas asséticas de aglomerados de neutrófilos numa base eritematosa (Figura 8). Existem três formas clínicas deste tipo de psoríase, que se distinguem pela extensão e intensidade do compromisso cutâneo, além da sua gravidade e comprometimento sistémico (Menter *et al.*, 2013; Benjegerdes *et al.*, 2017).

A psoríase pustular generalizada, também designada de psoríase de von Zumbusch (Figura 8 A), é uma variante morfológica rara e pouco diagnosticada, sendo mais frequente em indivíduos adultos. Esta surge subitamente e é instável. Após uma supressão súbita de uma terapia com corticosteroides de administração oral ou tópica pode ocorrer um episódio de febre e leucocitose com necessidade de hospitalização. Este tipo de psoríase apresenta grande mortalidade devido ao risco de superinfecção bacteriana ou fúngica (Benjegerdes *et al.*, 2017).



**Figura 8.** Psoríase de von Zumbusch (A), psoríase pustulosa palmoplantar (B) e acrodermatite contínua de Hallopeau (C) (retirado de Jaime *et al.*, 2009; <http://medderm.com.br/site/psoriase/>; <http://dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/1-a/52-acrodermatitis-continua-suppurativa-hallopeau-.html>).

A psoríase pustular palmoplantar caracteriza-se por pústulas de coloração amarelada e zonas de descamação rodeadas por eritema, localizadas nas palmas das mãos (Figura 8 B) e/ou plantas dos pés, com envolvimento ungueal frequente. Esta forma, quando

atinge as pregas cutâneas, torna-se dolorosa devido à formação de fissuras (Benjegerdes *et al.*, 2017).

A acrodermatite contínua de Hallopeau é a forma mais rara de psoríase pustular, com pústulas asséticas na zona dos dedos, das mãos e/ou dos pés, com extensão proximal e com envolvimento e destruição ungueal (Figura 8 C) (Marques Pinto e Filipe, 2012).

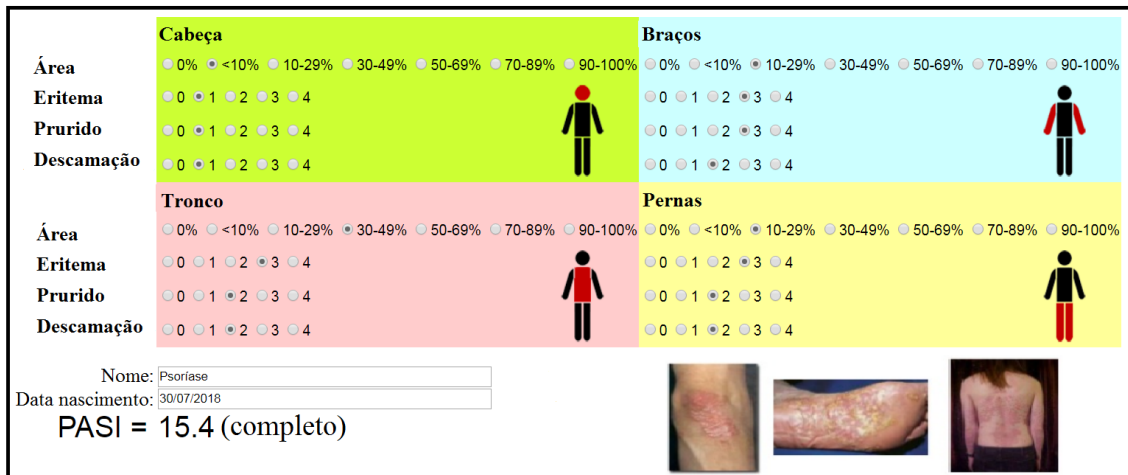
### **iii. Caracterização da psoríase segundo a gravidade**

A classificação da psoríase em função da gravidade da doença não está estabelecida de forma uniforme, existindo diversos tipos. Os índices de gravidade que avaliam a extensão e severidade clínica da doença são fundamentais para a escolha da terapêutica a aplicar (Gelfand *et al.*, 2012).

O índice de severidade e área da psoríase (PASI) é o mais utilizado para avaliar a gravidade da patologia em ensaios clínicos, tendo em consideração o eritema, a espessura e o grau de descamação das lesões, bem como a área da superfície corporal envolvida. O PASI pretende avaliar a intensidade de sinais e sintomas objetivamente através da quantificação do prurido, do eritema, da espessura e da descamação, atribuindo graus de 0 a 4, nas diferentes secções: a cabeça, os membros superiores, o tronco e o abdómen até às virilhas e, por último, os membros inferiores, incluindo as nádegas. O somatório dos graus obtidos para a avaliação de cada secção origina o resultado final. Os valores mais baixos correspondem a psoríase ligeira e os valores mais altos a formas mais graves (Figura 9) (Feldman e Krueger, 2005; Gelfand *et al.*, 2012).

Esta avaliação, devido à sua complexidade, não é comum na prática clínica, sendo a psoríase clinicamente classificada como ligeira se as lesões atingirem menos de 2% da superfície corporal, moderada caso envolvam 2 a 10% e severa quando acometam mais de 10% (Gelfand *et al.*, 2012).

A gravidade da psoríase também pode ainda ser classificada de acordo com a necessidade de terapêutica ou de hospitalização. Assim, considera-se a psoríase ligeira se não for necessário tratamento, moderada se necessitar apenas de terapêutica tópica e severa quando necessita de uma terapêutica sistémica e/ou hospitalização, sendo que nestes casos o PASI é superior a 10 (Mattei *et al.*, 2014; Basra *et al.*, 2008).



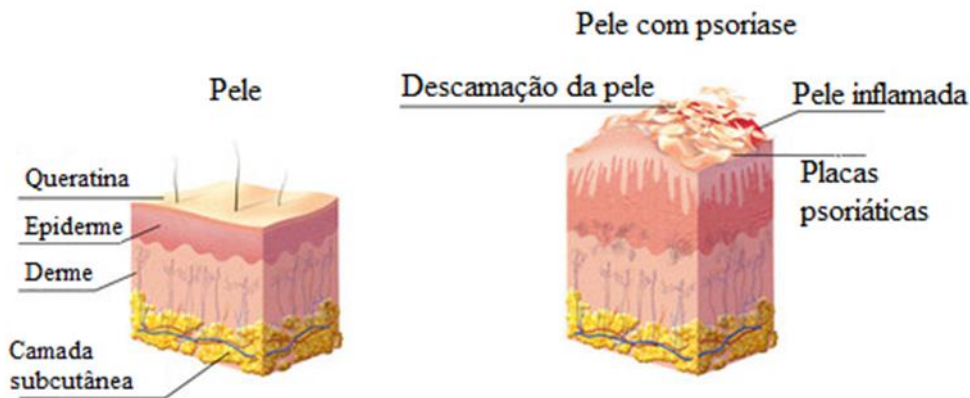
**Figura 9.** Cálculo do índice de área e severidade da psoríase (retirado de: <http://pasi.corti.li/>)

Existem ainda outros 2 métodos que servem como base de orientação ao diagnóstico da psoríase juntamente com o PASI, obtendo-se, assim, um resultado mais fiável. Os outros dois métodos existentes são o índice da área do corpo afetada (BSA), que avalia a superfície corporal com lesões e, se este valor for superior a 10 palmos, considera-se estar perante um tipo de psoríase grave com indicação para terapêutica oral ou injetável. O outro método é o índice dermatológico de qualidade de vida (DLQI), no qual são colocadas perguntas ao doente para avaliar o impacto da doença na vida do mesmo (Marques Pinto e Filipe, 2012).

### III. Patofisiologia da psoríase

A psoríase é uma afeção inflamatória da pele e articulações, de caráter multifatorial, assente numa base de determinação genética, sendo que os fatores genéticos, imunológicos e ambientais interagem entre si.

Na pele normal estão presentes 3 camadas: hipoderme, derme e epiderme, sendo que esta última é constituída por milhares de células, entre as quais os queratinócitos, que são células em constante divisão para formar uma superfície de células mortas e proteína – o estrato córneo. Em condições basais, o queratinócito demora cerca de 2 semanas a maturar e outras 2 até atingir a superfície. À medida que as células da epiderme morrem e se tornam parte da camada córnea, as células mais superficiais desta camada são libertadas e este balanço previne o espessamento excessivo da pele. Contudo, na pele psoriática verifica-se uma epiderme espessada e uma derme com um elevado número de células, maioritariamente linfócitos, sendo que as grandes alterações na psoríase são mediadas por estas células e por sinais por elas libertados, tais como as citocinas inflamatórias (Zhu *et al.*, 2013) (Figura 10).



**Figura 10.** Esquema da pele normal e da pele com psoríase (adaptado de: <http://www.galderma.pt/Focados-na-dermatologia/Psor%C3%ADase>).

A psoríase resulta de um desequilíbrio entre o sistema imune inato e o adaptativo, no qual as células dendríticas, os linfócitos T, os macrófagos, os neutrófilos e os queratinócitos são os principais responsáveis pelo mesmo, sendo que a ação de fatores estimulantes, tais como o trauma físico, o *stress*, os microrganismos, entre outros, podem desencadear uma cascata de eventos iniciadores da lesão psoriática (Zhu *et al.*, 2013).

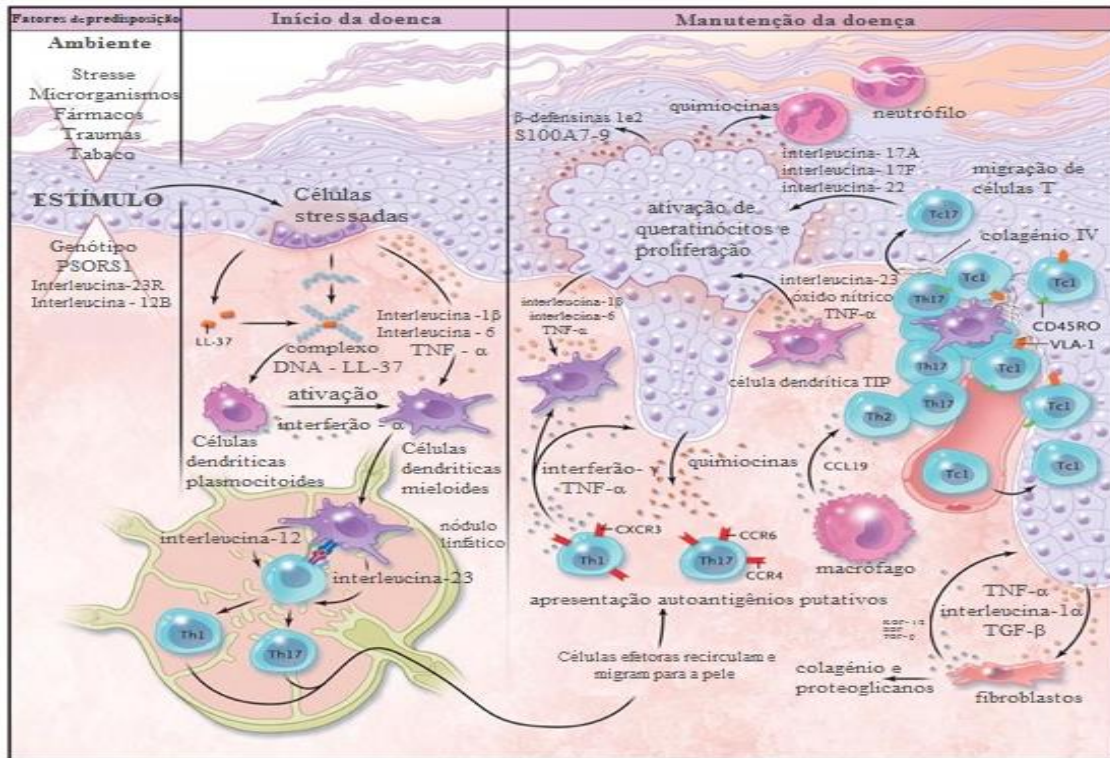
### 3.1. Fatores imunitários

No início desta patologia ocorre uma cascata de eventos que passa pela formação de um complexo entre a catelelicina LL-37, que se define como um péptido antimicrobiano libertado pelos queratinócitos em resposta aos fatores ambientais, e o ácido desoxirribonucleico (DNA), levando à ativação de células dendríticas plasmocitoides, através da ligação aos seus recetores de superfície *toll-like* (Li *et al.*, 2014) (Figura 11).

As células dendríticas plasmocitoides, após a sua ativação produzem interferão  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), um importante indutor das lesões psoriáticas, e diferenciam-se em células dendríticas mieloides (Li *et al.*, 2014).

As células dendríticas mieloides são essenciais na ligação entre a imunidade inata e a adaptativa através da ativação e diferenciação dos linfócitos T e têm um papel pró-inflamatório a partir de um subgrupo de células denominadas de células dendríticas TIP, que produzem grandes quantidades de fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Abdel Hay e Rashed, 2011; Karpouzis *et al.*, 2014).

Quando as células dendríticas mieloides ativadas migram para os gânglios linfáticos, funcionam como células apresentadoras de antigénios (APC) e induzem a diferenciação de células T *naive* em células T efectoras, nomeadamente células T auxiliares do tipo 17 (Th17) ou células T citotóxicas do tipo 17 (Tc17) e células T auxiliares do tipo 1 (Th1) ou células T citotóxicas do tipo 1 (Tc1), por ação das interleucinas (IL) 12 (IL-12) e 23 (IL-23) libertadas pelas mesmas e pelos macrófagos (Nikamo *et al.*, 2015).



**Figura 11.** Esquema da evolução de uma lesão psoriática desde a iniciação até a manutenção da doença (adaptado de Nestle, 2009a).

De seguida, os linfócitos T efetores proliferam, sendo capazes de reconhecer o antígeno (células de memória). Entram na circulação sanguínea e, através da interação entre células endoteliais dos vasos sanguíneos, tais como a integrina  $\alpha 1\beta 1$ , antígeno muito tardio (VLA-1) dos linfócitos T e o colágeno IV da membrana basal, migram até à pele, produzindo  $\text{INF-}\gamma$  (Th1),  $\text{TNF-}\alpha$  (Th1 e Th17), IL-17 (Th17) e IL-22 (Th22), que vão atuar nos queratinócitos conduzindo à sua ativação, proliferação descontrolada e produção de péptidos antimicrobianos (por exemplo, catelicidina LL-37 e  $\beta$ -defensinas), quimiocinas (por exemplo, CXCL1 e CXCL9, através de CXCL11 e CCL20) e proteínas S100 (por exemplo, S100A7-9) pelos mesmos, originando um ciclo inflamatório (Balci *et al.*, 2010; Karpouzis *et al.*, 2014; Nestle, *et al.*, 2009c; Nikamo *et al.*, 2015).

Esta propriedade pró-inflamatória dos queratinócitos permite recrutar diversas células inflamatórias do sistema imune inato, como os neutrófilos, os mastócitos e os macrófagos, que contribuem para o ambiente inflamatório das lesões psoriáticas através

da produção de múltiplas citocinas, como o TNF- $\alpha$ , a IL-6 ou a IL-17 (Kara *et al.*, 2007; Bays, 2008).

As células T não convencionais, incluindo as células T *natural killer* (NKT), contribuem para a progressão da doença. O *feedback* positivo envolvendo queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais, contribui para a reorganização tecidual, com ativação e proliferação de células endoteliais e deposição de matriz extracelular. Os neutrófilos na epiderme são também atraídos por quimiocinas, incluindo IL-8 (CXCL8) e CXCL1. As células CD45RO+, subtipo de célula T auxiliar reativa ao antígeno de memória (*recall antigen-reactive helper T-cell subset*), constituem 36,6% das células dérmicas de proliferação (Nestle, 2009a; Nestle, *et al.*, 2009c; Khairutdinov, *et al.*, 2017).

Também os fatores de transcrição do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) podem apresentar um papel crítico na regulação da expressão de muitas citocinas envolvidas na patogénese da psoríase, nomeadamente o TNF- $\alpha$ , que é uma citocina pró-inflamatória multifuncional que estimula a atividade do NF- $\kappa$ B. Outras proteínas envolvidas na regulação da ativação do NF- $\kappa$ B são a proteína 3 induzida por TNF- $\alpha$  (TNFAIP3), a proteína 1 que interage com a TNFAIP3 (TNIP1) e a proteína 2 que interage com a TRAF3 (TRAF3IP2), promovendo um estado pró-inflamatório. A desregulação do sistema NF- $\kappa$ B pode ter um papel central nas respostas inflamatórias e no *stress* e, conseqüentemente, na patogénese da psoríase. Deste modo, e devido a todo este processo, há a instalação de uma inflamação crónica levando à hiperproliferação dos queratinócitos, característica da psoríase (Nikamo *et al.*, 2015).

Apesar da fisiopatogenia da psoríase ser complexa e não estar totalmente esclarecida, os estudos sugerem que, quer o sistema imune inato, quer o sistema adaptativo, são fundamentais para o início e manutenção das lesões psoriáticas (Reich, 2012) e a fisiopatogenia demonstra diferenças na composição celular e de mediadores inflamatórios da psoríase entre a pele doente e a pele não-lesionada (Tabela 1) (De Andrade Lima e De Andrade Lima, 2011).

**Tabela 1.** População de células envolvidas nas lesões psoriáticas (adaptado de De Andrade Lima e De Andrade Lima, 2011).

Células	Pele não lesionada	Pele lesionada	Expressão na psoríase
Células de Langerhans imaturas	Poucas	Muitas	Diferenciam-se em células dendríticas imaturas, residentes na epiderme
Células dendríticas mieloides	Poucas	Muitas	Localizam-se na derme; derivam de monócitos sanguíneos ou de outras células precursoras mieloides, com forte expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II, responsável pela intensa imunoestimulação de linfócitos T, devido à grande libertação de IL-12 e IL-23 (citocinas com ação inflamatória direta, que promovem o aumento e a ativação de linfócitos das linhagens Th1 e Tc1)
Células dendríticas maduras	Ausentes	Abundantes	Após maturação pela ação do TNF- $\alpha$ , esta linhagem, que deriva da linhagem dendrítica mielóide apresenta maior capacidade de ativação de células T maduras na pele psoriática
Células dendríticas plasmocitoides	Ausentes	Muitas	Ativadas, sintetizam e libertam grandes concentrações de IFN- $\alpha$ , estimulando o aumento de linfócitos T na lesão
Linfócitos T CD4+	Poucas	Abundantes	Predominam na derme e expressam antigénio linfocitário cutâneo, que atua seletivamente nas lesões inflamatórias
Linfócitos T CD8+	Raros	Abundantes	Localizados na epiderme, expressam integrinas $\alpha$ e $\beta$ 7, que se ligam à E-caderina, impedindo a formação de desmossomas entre os queratinócitos
Linfócitos T <i>natural killer</i>	Ausentes	Abundantes	São recrutados do sangue circulante por quimiotaxia e sintetizam grandes quantidades de IFN- $\gamma$
Neutrófilos	Ausentes	Frequentes	São recrutados para a lesão pela ação da IL-8 e, embora presentes, não são considerados causa primária da psoríase
Macrófagos	Ausentes	Abundantes e ativados	São essenciais para a ativação de linfócitos B

### 3.2. Fatores genéticos

Um terço dos pacientes com psoríase apresenta história familiar com casos de psoríase, principalmente quando a manifestação da doença é precoce (Melski e Stern, 1981). O padrão de herança da psoríase é poligénico e um único gene pode ser suficiente para desencadear a doença. A probabilidade de desenvolver psoríase é superior em familiares de primeiro grau dos que possuem a doença, sendo o risco de cerca de 20% se um dos progenitores for portador da doença e de cerca de 75% se ambos os progenitores forem portadores da doença. Entre gémeos homozigóticos a incidência de psoríase é de 65% e para os gémeos dizigóticos de 30%. No caso de irmãos a probabilidade é de 6%, existindo apenas 2% de probabilidade quando não há antecedentes familiares (Picon *et al.*, 2013).

A predisposição genética está associada à presença de antigénios leucocitários humanos (HLA), nomeadamente HLA-Cw6, HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57, HLA-DR4 e HLA-DR7, dos quais o HLA-Cw6 é considerado o alelo principal da doença, estando presente em 30 a 50% dos casos (Nestle *et al.*, 2009b; Nestle *et al.*, 2009c; Prinz, 2017).

As formas não pustulares de psoríase têm sido classificadas em dois tipos: a psoríase tipo 1, de início precoce (antes dos 40 anos), com história familiar positiva e associação com os alelos HLA Cw6 e HLA DR7, estando este último presente em mais de 80% dos casos de psoríase deste tipo; e a tipo 2, de início tardio (após os 40 anos), com história familiar negativa e sem associação marcante com os alelos HLA (Feldman e Krueger, 2005). O PSORS1 no complexo principal de histocompatibilidade do cromossoma 6 (6p21) é, entre os 19 possíveis candidatos, o único locus de suscetibilidade à doença confirmado por estudos independentes (Feletar *et al.*, 2008; Picon *et al.*, 2013). Através de análise genética molecular, utilizando a técnica *Genome-Wide Mapping*, mapearam-se 7 *loci* de suscetibilidade para a psoríase, designados PSORS1, PSORS2, PSORS3, PSORS4, PSORS5, PSORS6 e PSORS7, estando o *locus* determinante localizado na região PSORS1, num bloco de DNA de 200 kb do HLA de classe I, e é o responsável por 50% da contribuição genética na psoríase (Burden, 2000; Elder *et al.*, 2001; Capon *et al.*, 2002; Capon *et al.*, 2004; Picon *et al.*, 2013; Capon, 2017).

É importante salientar que alguns genes relacionados com a psoríase também se associam a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, colite e diabetes *mellitus* (Setty *et al.*, 2007; Valdimarsson, 2007; Prinz, 2017).

Também a evolução e as formas clínicas da psoríase dependem do haplótipo do indivíduo. Os indivíduos com expressão do HLA-Cw0602 desenvolvem com mais frequência a forma gutata, o fenômeno isomórfico de Koebner e agravamento após infecção estreptocócica e apresentam boa resposta terapêutica à exposição à radiação ultravioleta (Christophers e Mrowietz, 1999; Mallon *et al.*, 1999; Bowcock e Barker, 2003; Picon *et al.*, 2013; Chen e Tsai, 2017). A psoríase pustular, artropática axial, de início precoce, está associada com o HLA-B27 (Queiro *et al.*, 2003) e a forma palmoplantar com os HLA-B13 e B17 (reclassificado como HLA-B57) (Carneiro *et al.*, 2004).

O HLA-C da região do PSORS1 também tem sido apontado como um provável gene de suscetibilidade para esta doença (Capon *et al.*, 2004). Os estudos também mostraram que o gene da corneodesmosina (CDSN), uma proteína estrutural que participa no processo de adesão e descamação dos queratinócitos, e o  *$\alpha$ -nettx coiled coil rod homolog* (HCR), que codifica uma proteína polimórfica que está aumentada na psoríase, podem estar relacionados com a gênese da doença (Asumalahti *et al.*, 2000; Capon *et al.*, 2003; Chang *et al.*, 2004; Ameen *et al.*, 2005; Capon, 2017).

### **3.3. Fatores ambientais**

Os fatores ambientais são fundamentais para o desenvolvimento da psoríase, especialmente em indivíduos com predisposição genética. Dentro dos fatores ambientais, as infecções bacterianas, especialmente nas formas gutata e pustular, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a hipocalcemia, as alterações no estado emocional (*stress*, depressão) e a exposição a fármacos (lítio, antimaláricos, interferões, entre outros) ou a suspensão abrupta de corticosteroides são os que estão mais associados a esta patologia (Balci *et al.*, 2010; Yihua *et al.*, 2015).

Os estudos revelam a existência de uma relação entre o clima e o estado da doença, sugerindo que climas quentes e com maior exposição de luz solar na maioria dos casos melhoram os sintomas da doença, enquanto que em climas frios verifica-se o efeito oposto (Kimball *et al.*, 2010). O aparecimento das lesões em pele saudável após traumatismo ou irritação provocada por agentes químicos, físicos ou mecânicos, é designado por fenómeno de Koebner (Figura 12) e foi descrito por Heinrich Koebner em 1872. O fenómeno de Koebner ocorre em cerca de 25% dos doentes psoriáticos, com maior incidência nos que possuem a doença de início precoce, para a qual o número de recidivas é maior (Morris *et al.*, 2001; Gudjonsson e Elder, 2007; Kimball *et al.*, 2010).



**Figura 12.** Fenómeno de Koebner (retirado de <https://twitter.com/adrianalegres/status/684709251789512704>).

As alterações do sistema nervoso e do estado emocional são outros fatores que podem estar associados a um maior risco para a manifestação da doença e o início de um novo ciclo psoriático (Gupta *et al.*, 2014).

As infeções são um fator desencadeante ou de exacerbação da psoríase em 15 a 76% dos casos. As crianças, duas a três semanas após uma infeção do trato respiratório superior, podem apresentar episódios agudos de psoríase. Os surtos de psoríase nos adultos também surgem frequentemente após infeções por *Streptococcus*, especialmente na forma de psoríase gutata. O VIH parece estar relacionado com o agravamento da psoríase, sendo geralmente mais graves as manifestações clínicas desta doença nos indivíduos seropositivos (Morris *et al.*, 2001; Kimball *et al.*, 2010).

O tabagismo, a obesidade e o consumo de álcool também parecem estar implicados na expressão da doença e na sua gravidade, apesar de ainda não serem conhecidos os mecanismos associados a esta relação causa-efeito (Morris *et al.*, 2001; Gudjonsson e Elder, 2007; Kimball *et al.*, 2010).

Algumas terapias têm sido associadas à indução ou ao agravamento da psoríase. Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos podem causar diversas erupções cutâneas. Os queratinócitos expressam recetores adrenérgicos  $\beta$ -2, logo o bloqueio farmacológico da rota  $\beta$ -adrenérgica pode originar uma diminuição da cascata do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e, conseqüentemente, diminuição do AMPc intracelular e de cálcio livre, que estão associados a taxas aumentadas de proliferação e a diferenciação epidérmica insuficiente, características da psoríase (Kimball *et al.*, 2010). Existem diversos outros fármacos associados a exacerbações da psoríase, tais como o lítio, os antimaláricos, os interferões, os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), alguns inibidores da enzima de conversão da angiotensina e certos agentes antipsoriáticos sistémicos potentes, como o metotrexato, o etretinato, a ciclosporina e os corticosteroides sistémicos, que podem desencadear surtos de psoríase quando o tratamento é interrompido subitamente. Neste sentido, é aconselhável uma redução gradual da dose e a substituição progressiva por outro tratamento. Os corticosteroides sistémicos não são, em geral, aconselhados na terapêutica da psoríase, uma vez que são desencadeadores de psoríase instável e responsáveis pela conversão de psoríase vulgar em variantes mais graves, como a eritrodérmica e a pustular generalizada, além de não serem eficazes para as variantes graves da psoríase (Gudjonsson e Elder, 2007; Kimball *et al.*, 2010).

## **IV. Terapêutica da psoríase**

O tratamento da psoríase passa por tratar as lesões psoriáticas e controlar a doença, reduzindo o número e a gravidade das recidivas, e diminuindo o impacto que esta patologia tem na qualidade de vida do indivíduo (Mackie, 2003; Goldsmith *et al.*, 2012).

A escolha da terapêutica é feita em função do binómio doente/doença, nomeadamente da idade do doente, do estado geral do doente, da presença de comorbilidades, da forma clínica da doença, da localização e extensão das lesões, da gravidade e duração da doença, do padrão evolutivo e da adesão do doente ao esquema terapêutico (Bologna *et al.*, 2012), sendo que uma percentagem significativa de doentes não fica satisfeita com a efetividade da terapia (Mackie, 2003; Goldsmith *et al.*, 2012).

Neste sentido, a escolha da terapêutica é um processo individualizado e complexo no qual os fatores psicossociais não devem ser descurados, sendo necessária a sua adaptação às necessidades de cada doente (Menter e Griffiths, 2007).

### **4.1. Terapêutica clássica**

Os tratamentos convencionais da psoríase possuem diversos graus de eficácia e na maioria das situações os doentes apresentam alívio sintomático satisfatório. No entanto, as suas principais limitações são as reações adversas graves, tais como as interações entre fármacos e a toxicidade específica (Marques Pinto e Filipe, 2011).

Os fármacos utilizados no tratamento da psoríase podem ser divididos em tópicos, sistémicos e agentes biológicos. Nos tratamentos tópicos são utilizados os emolientes e os queratolíticos, os análogos da vitamina D3, os retinoides, a antralina e os corticosteroides, e na terapia sistémica, para além dos retinoides, utiliza-se o metotrexato, a ciclosporina e a fototerapia. Quer a terapia tópica quer a sistémica podem ser utilizadas em monoterapia, contudo, por vezes é necessário fazer a associação entre ambas (Marques Pinto e Filipe, 2011).

#### **4.1.1. Terapêutica tópica**

A maioria dos doentes com psoríase apresenta menos de 5% da superfície corporal afetada, ou seja, tem psoríase leve, cuja terapêutica recorre a fármacos de uso tópico com segurança e eficácia elevadas (Picon *et al.*, 2013). No entanto, os tratamentos tópicos, em regra, são ineficazes no controlo das formas de psoríase moderadas a graves, podendo ser utilizados como adjuvantes em terapêuticas sistémicas e na manutenção do tratamento após a redução da dose ou da suspensão destas (Rodrigo *et al.*, 2010; Marques Pinto e Filipe, 2011).

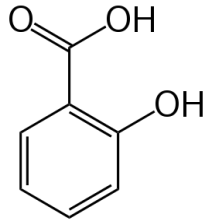
##### **i. Emolientes e queratolíticos**

Os agentes emolientes e os queratolíticos promovem o aumento da hidratação e o amolecimento da superfície descamativa e hiperkeratósica das placas psoriáticas, facilitando a remoção das escamas, diminuindo o prurido e favorecendo a penetração cutânea de outros agentes tópicos. Neste sentido, estes agentes funcionam como coadjuvantes da terapêutica nos doentes com psoríase vulgar ligeira a moderada, potencializando a ação terapêutica de outros agentes tópicos (Scheinfeld, 2004).

No caso específico dos agentes emolientes, como é o caso de cremes (emulsões de óleo em água), pomadas (emulsões de água em óleo), vaselina e parafina, estes atuam através da formação uma película oclusiva que reduz a perda de água por evaporação transepidérmica, o que permite à camada superficial da pele (estrato córneo) hidratar, amolecer e libertar as placas psoriáticas (Scheinfeld, 2004).

Já os agentes queratolíticos ajudam a normalizar a descamação da pele e diminuem a espessura das lesões da pele com psoríase. O ácido salicílico (Figura 13) é um agente queratolítico e encontra-se entre os medicamentos tópicos mais utilizados na remoção das escamas das lesões. Apesar de não ter ação anti-inflamatória, elimina as escamas, diminuindo o incómodo aos doentes. A formulação mais comum consiste em ácido salicílico a 5% em vaselina e a sua aplicação deve ser feita à noite. No dia seguinte, durante o banho, as escamas são facilmente removidas, pois ficam amolecidas. A utilização de ácido salicílico nas pregas e em pele muito fina e sensível, nomeadamente

em crianças, deve ser controlada, devido à absorção percutânea e consequente irritação tópica. Também se deve ter em especial atenção a absorção do ácido salicílico quando da sua utilização continuada em áreas extensas, devido ao potencial nefrotóxico e neurotóxico, em quadros de salicilismo sistêmico (Rodrigo *et al.*, 2010).



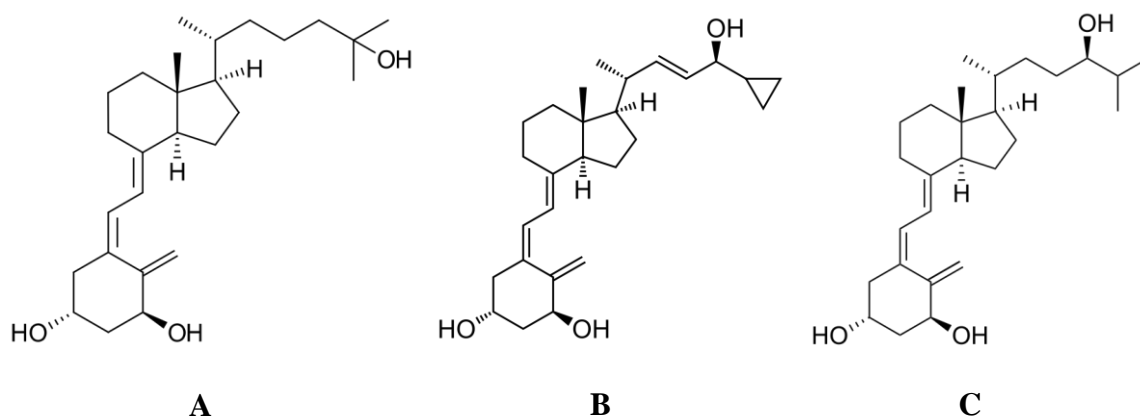
**Figura 13.** Estrutura química do ácido salicílico (retirado de <https://www.rsc.org/merck-index>).

Outros queratolíticos utilizados no tratamento das lesões da pele com psoríase são a ureia e o ácido glicólico atuando de forma idêntica ao ácido salicílico (Rodrigo *et al.*, 2010).

## **ii. Análogos da vitamina D3**

No tratamento tópico da psoríase são empregados três análogos da vitamina D3, nomeadamente o calcitriol, o calcipotriol ou calcipotrieno e o tacalcitol (Figura 14), devendo ser utilizados apenas em formas de psoríase que não excedam 35% da superfície corporal (Lebwohl, 2005).

Estes fármacos ligam-se a recetores específicos da vitamina D3 presentes nos queratinócitos da epiderme, nos fibroblastos da derme, nos linfócitos T e B, nos monócitos e nos macrófagos, inibindo a hiperproliferação e a diferenciação anormal dos queratinócitos. Também apresentam propriedades anti-inflamatórias/imunomoduladoras e, no início do tratamento, reduzem as células T CD4+ e aumentam as células de Langerhans (Lebwohl, 2005).



**Figura 14.** Estrutura química do calcitriol (A), do calcipotriol (B) e do tacalcitol (C) (retirado de <https://www.rsc.org/merck-index>).

Os análogos da vitamina D3 apresentam atividade terapêutica semelhante a um corticosteroide de potência média, com a vantagem de não induzir reativação da psoríase após a interrupção da terapêutica. No que diz respeito aos efeitos adversos, destaca-se a hipercalcemia quando a absorção é significativa, aconselhando-se o doseamento sérico do cálcio aquando da aplicação em zonas extensas e por grandes períodos. Podem surgir sinais de dermatite traumática depois da utilização em peles sensíveis e finas ou aquando da aplicação de penso oclusivo (Castelijns *et al.*, 2000; Lebwohl e Ali, 2001; Bowman *et al.*, 2002).

O calcipotriol é fotossensibilizante e, quando utilizado em terapia de combinação com fototerapia, só deve ser aplicado após a exposição à radiação. Além disso, possui alguns efeitos colaterais dermatológicos, tais como eritema perilesional e queimaduras nas áreas de aplicação. A sua segurança na gravidez não está bem estabelecida e a sua utilização ocular, na face e mucosas não é recomendada. Também não é recomendado usar mais de 100 g por semana. Todavia, dos 3 análogos usados na prática clínica, este assume-se como sendo o mais eficaz (Castelijns *et al.*, 2000; Lebwohl e Ali, 2001; Bowman *et al.*, 2002). O calcitriol apresenta os mesmos efeitos secundários que o calcipotriol, mas com uma frequência menor, sendo por isso indicado para a utilização na face e zonas intertriginosas. Contudo, também é menos eficaz (Korver *et al.*, 2007).

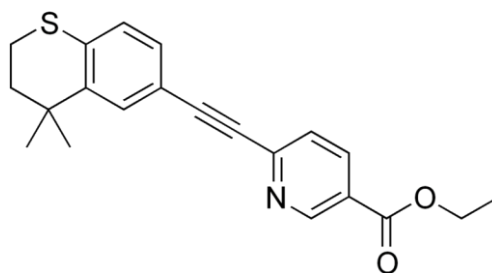
O tacalcitol, na forma de pomada, é mais utilizado em formas de psoríase vulgar. A sua utilização deve ser feita uma vez por dia, em pequenas quantidades, e de preferência ao

deitar, pois se for associado com fototerapia, a radiação ultravioleta (UV) pode degradar o tacalcitol. Esta substância é normalmente bem tolerada, contudo pode apresentar efeitos secundários semelhantes aos dos análogos já referidos (INFARMED, 2004).

Os análogos da vitamina D3 não devem ser combinados em fórmulas com ácido salicílico, devido à sua rápida inativação em meio ácido. Todavia, é muito comum em prática clínica a combinação de análogos da vitamina D3 com corticosteroides, pois os primeiros vão proteger a pele dos efeitos secundários provocados pelos segundos, tais como a atrofia cutânea (Korver *et al.*, 2007).

### iii. Retinoides

O tazaroteno (Figura 15) é um derivado da vitamina A de aplicação tópica, utilizado na forma de gel nas concentrações de 0,05% e 0,1%. Este retinoide liga-se especificamente aos subtipos  $\beta$  e  $\gamma$  do recetor do ácido retinoico (RAR), reduzindo a hiperproliferação e a inflamação epidérmica (Aaronson e Lebwohl, 2004). O tazaroteno é menos eficaz que os análogos da vitamina D3, podendo o seu efeito ser aumentada quando em associação com a fototerapia. Os doentes tratados com este fármaco apresentam maior sensibilidade aos raios ultravioleta e, como tal, quer a dose de UVA, quer a de UVB, deve ser inferior à dose normalmente utilizada. Deve-se evitar a aplicação de tazaroteno em pele sadia ou com eczema. O seu uso não está limitado em crianças menores de 12 anos nem contraindicado na gravidez (Lebwohl, 2000; Lebwohl e Ali, 2001).

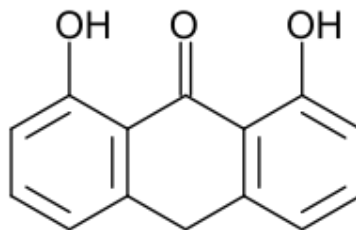


**Figura 15.** Estrutura química do tazaroteno (retirado de <https://www.rsc.org/merck-index>).

#### iv. Antralina

A antralina (Figura 16), também designada de cignolina ou ditranol, é igualmente utilizada no tratamento da psoríase, diminuindo a hiperproliferação, a queratinização e a inflamação epidérmica. Apesar do seu mecanismo de ação na psoríase não estar bem estabelecido, acredita-se que tenha efeito citostático, reduzindo a atividade mitótica das células epidérmicas psoriáticas. Está indicada na psoríase vulgar, ungueal e do couro cabeludo, sendo contraindicada nas formas eritodérmica e pustular. A antralina é utilizada preferencialmente incorporada em pasta de Lassar em concentrações de 0,1% a 1%. Em concentrações mais baixas (0,05%), aplica-se em todo o corpo por períodos de 1 a 12 horas, com exceção do rosto, dobras e genitais. Para lesões em placa pouco numerosas, preconiza-se a terapia de curto contacto, com preparações contendo de 0,5% a 3% do fármaco e tempo de aplicação variando entre 10 minutos e o máximo de 1 hora. A antralina produz na pele uma resposta anti-inflamatória dependente da dose, sendo a concentração eficaz próxima da concentração irritante (Torsekar *et al.*, 2017).

Os efeitos colaterais mais habituais são o eritema e a sensação de queimadura, nas lesões e na pele circundante. O composto origina manchas no vestuário e objetos, dificultando a adesão à terapêutica (Lebwohl e Ali, 2001; Martins e Chaul, 2009).



**Figura 16.** Estrutura química da antralina (retirado de <https://www.rsc.org/merck-index>).

## **v. Corticosteroides**

Os corticosteroides tópicos apresentam uma diminuição das lesões da psoríase num espaço de tempo menor. Apresentam uma ação anti-inflamatória através da sua atividade imunossupressora, com papel inibitório sobre as células linfocíticas, ação antimitogénica, ação antipruriginosa e ação vasoconstritora. No entanto, é frequente o reaparecimento da psoríase, em formas mais graves e instáveis do que a preexistente, como a psoríase pustuloar, aquando da supressão do tratamento com corticosteroides.

Também se verifica frequentemente taquifilaxia, o que obriga à intensificação das aplicações do fármaco, dermatite perioral e, em áreas intertriginosas, pode causar estrias, púrpuras e telangiectasias. Neste sentido, a terapia com corticosteroides tópicos é indicada apenas em situações específicas e sob vigilância médica e farmacêutica, devendo ser substituída a curto prazo por outra devido aos efeitos secundários acima referenciados (Lebwohl e Ali, 2001a; Aaronson e Lebwohl, 2004; Svendsen *et al.*, 2016).

### **4.2. Terapêutica sistémica**

Os tratamentos sistémicos clássicos habitualmente utilizados no tratamento da psoríase, assim como as suas características, encontram-se descritos na Tabela 2 (Marques Pinto e Filipe, 2011).

A terapêutica sistémica com metotrexato, retinoides e ciclosporina é usada há mais de 20 anos e, segundo as recomendações na Europa, ainda constitui a primeira linha no tratamento sistémico da psoríase em doentes não controlados com agentes tópicos ou fototerapia (Marques Pinto e Filipe, 2011).

**Tabela 2.** Tratamento sistémico clássico da psoríase (adaptado de Marques Pinto e Filipe, 2011).

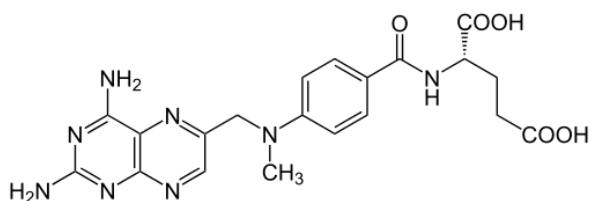
Agente sistémico	Caraterísticas
<p><b>PUVA</b> (Psoraleno + UVA)</p>	<p>Muito eficaz. Alto risco de carcinoma espinocelular a longo prazo (&gt;2000 J/cm<sup>2</sup> - risco 30x superior). <b>Deve-se suspender quando:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais de 2000 J/cm<sup>2</sup> (7 - 8 ciclos - toxicidade cumulativa)</li> <li>• Efélides e lentigos do PUVA</li> <li>• Carcinoma</li> </ul> <p><b>Contraindicado em caso de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoríase agravada pelo sol</li> <li>• Carcinomas cutâneos prévios</li> </ul>
<p><b>UVB-NB</b></p>	<p>Muito eficaz (embora menos que PUVA). Pode ser usado como terapêutica de manutenção. Alto risco de fototoxicidade aguda, embora se pense que tenha pouco ou nenhum risco de efeitos secundários a longo prazo.</p>
<p><b>Retinoides sistémicos</b>  Etretinato Acitretina</p>	<p>São usados no tratamento de manutenção da psoríase. <b>Efeitos colaterais:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratogénicos (no género feminino, a administração de acitretina implica contraceção durante o tratamento e nos 3 anos após a suspensão, sendo um medicamento a evitar em mulheres em idade fértil)</li> <li>• Fragilidade cutânea, capilar (alopécia), ungueal e das mucosas</li> <li>• Dislipidemia (a hipercolesterolemia não é contra-indicação desde que se faça <i>follow-up</i> mensal; hipertrigliceridemia é contra-indicação)</li> <li>• Toxicidade hepática</li> <li>• Osteoporose</li> </ul>
<p><b>Metotrexato</b></p>	<p>É o tratamento sistémico mais conveniente, dado o baixo custo e a administração semanal. <b>Efeitos secundários</b> (principalmente nos idosos e doentes com alteração da função renal):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoxicidade aguda e crónica</li> <li>• Pancitopenia</li> <li>• Náuseas (nestes casos, optar por MTX injetável)</li> </ul> <p><b>Interações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido acetilsalicílico e AINEs</li> <li>• Cotrimoxazol</li> <li>• Álcool</li> </ul> <p><b>Precauções:</b> Em ambos os géneros, contraceção durante o tratamento e nos 3 meses após a suspensão.</p>
<p><b>Ciclosporina</b></p>	<p>Útil em tratamentos de curta duração e em circunstâncias particulares (gravidez, surtos de agravamento de psoríase estável); dada a toxicidade a longo prazo, desaconselha-se o seu uso em terapêutica de manutenção e implica monitorização clínica e laboratorial rigorosa. <b>Efeitos secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidade renal cumulativa</li> <li>• Hipertensão arterial</li> <li>• Alteração da função hepática (dependente da dose e reversível)</li> <li>• Dislipidemia</li> <li>• Hiperplasia gengival</li> <li>• Hipertricose</li> </ul> <p>Tendo em conta os efeitos secundários, deve-se evitar ultrapassar os 4 ciclos de 12 semanas. Interações medicamentosas com fármacos metabolizados pelo sistema do citocromo P450.</p>

PUVA - psoraleno-ultravioleta A; UVA - radiação ultravioleta A; MTX - metotrexato; AINEs - anti-inflamatórios não esteroides; UVB-NB - radiação ultravioleta B *narrow band*

### 4.2.1. Metotrexato

O metotrexato (MTX) (Figura 17) é utilizado na terapia sistêmica de primeira linha para a psoríase de moderada a grave. Este composto, estruturalmente análogo ao ácido fólico, tem ação antiproliferativa através da ligação à enzima diidrofolato redutase de forma competitiva e irreversível, impedindo a conversão de diidrofolato em tetraidrofolato, cofator necessário para a transferência de átomos de carbono na síntese dos nucleótidos de purina e do timidilato e essenciais para a síntese do DNA e do ácido ribonucleico (RNA), sendo considerado um quimioterápico específico da fase S (de síntese) do ciclo celular. O metotrexato foi utilizado inicialmente na psoríase devido ao seu efeito inibitório sobre os queratinócitos em rápida divisão, contudo, é a sua ação como agente anti-inflamatório que diminui a quimiotaxia das células polimorfonucleares na epiderme. A eficácia do metotrexato na psoríase também pode dever-se às suas propriedades imunomoduladoras, diminuindo a produção de IL-1 e a densidade de células de Langherhans na epiderme, podendo ainda ter efeito nas células apresentadoras de antígeno (Bologna, 2003; Martins e Arruda, 2004; Lindqvist *et al.*, 2018).

A dose recomendada é de 7,5 mg/semana e pode ser aumentada até 2,5 mg/semana após monitorização, nunca excedendo as 30 mg/semana. Devido à sua ação teratogênica, hepatotóxica e imunossupressora e por ser eliminado por via renal, a administração de metotrexato está contraindicada em grávidas, doentes com insuficiência hepática ou renal, doentes com trombocitopenia e/ou outros sintomas ou sinais de hipoplasia medular. Ainda está contraindicado durante a amamentação e em crianças (Lebwohl, 2000; Lebwohl e Ali, 2001; Lindqvist *et al.*, 2018).



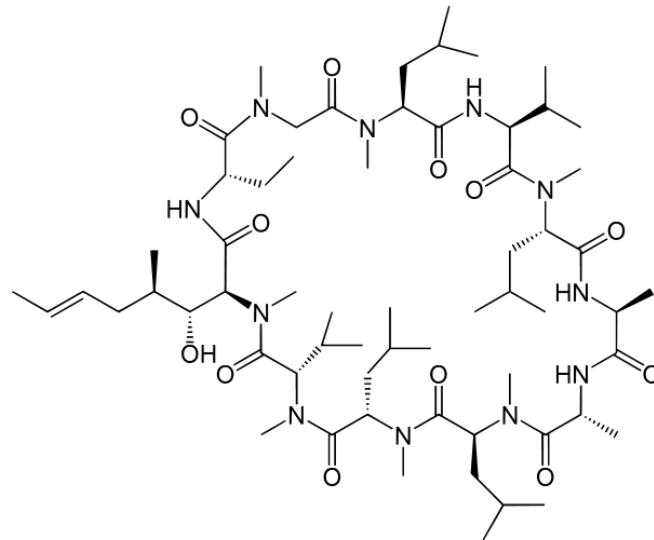
**Figura 17.** Estrutura química do metotrexato (retirado de <https://www.rsc.org/merck-index>).

#### 4.2.2. Ciclosporina

A ciclosporina (Figura 18) é um fármaco imunomodulador utilizado apenas para o tratamento da remissão da psoríase e não como terapêutica de manutenção. A ciclosporina é um polipéptido cíclico constituído por 11 aminoácidos, extraído dos fungos *Cylindrocarpon lucidum* e *Tolyocladium inflatum* (Santamaria *et al.*, 2012).

A sua ação supressora depende da formação de complexos com a ciclofilina, uma imunofilina citosólica, resultando na inibição da calcineurina fosfatase e, consequentemente, impedindo a proliferação de linfócitos T e a produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente de IL-2. Os estudos também sugerem que esta exerça funções anti-inflamatórias ao diminuir a expressão das ICAM-1 nos queratinócitos e células endoteliais e que, desta forma, impeça o afluxo de células inflamatórias para o local (Yamauchi *et al.*, 2003; Aaronson e Lebwohl, 2004; Bologna *et al.*, 2012; Santamaria *et al.*, 2012; Weinberg *et al.*, 2014).

A ciclosporina é eficaz em todas as formas de psoríase, incluindo as formas ungueal e artropática (Lago, 2007), ocorrendo uma diminuição do PASI de 60 a 70% em 4 semanas de tratamento. A ciclosporina está indicada em casos graves de psoríase quando as terapias convencionais (tratamentos tópicos, acitretina, metotrexato, fotoquimioterapia) não se verificarem eficientes ou forem contraindicadas (van de Kerkhof, 2003; Santamaria *et al.*, 2012; Weinberg *et al.*, 2014). A dose recomendada em adultos é de 2,5 a 5,0 mg/kg/dia, recorrendo a duas tomas diárias. O seu uso não é recomendado em crianças, em pacientes com hipertensão, doenças malignas ou alteração da função renal e não deve ser administrada concomitantemente com PUVA ou UVB pelo risco aumentado de melanoma. A sua segurança durante a gravidez não está bem estabelecida, contudo sabe-se que a utilização desta pode levar a trabalho de parto prematuro e baixo peso à nascença. Após a terapêutica com ciclosporina deve-se realizar a monitorização da pressão arterial e da função renal e esta não deve ser usada por um período superior a um ano (Lebwohl, 2000; Lebwohl e Ali, 2001b; Weinberg *et al.*, 2014).



**Figura 18.** Estrutura química da ciclosporina (retirado de <https://www.rsc.org/merck-index>).

### 4.3. Fototerapia

A ação da radiação ultravioleta (UV) é utilizada na diminuição das lesões da psoríase desde há vários séculos. Esta é uma alternativa aos tratamentos tópicos quando estes não são totalmente eficazes no controlo da psoríase ou quando as lesões atingem áreas extensas e/ou áreas dispersas que impeçam a utilização destes (Lebwohl, 2003; Fry, 2005; Rodrigo *et al.*, 2010). A fototerapia pode ser utilizada isoladamente ou em associação com fármacos tópicos e/ou sistémicos, facilitando o controlo mais rápido das dermatoses e permitindo a utilização de doses menores de fármacos, o que reduz os efeitos secundários das terapias e o desconforto do doente (Fry, 2005).

Na tabela 3 encontram-se as diferentes formas de tratamento com fototerapia.

Na terapia com radiação UV empregam-se lâmpadas que emitem radiação ultravioleta A (320-400 nm) ou B (311-312 nm *narrowband* - NB), isoladamente ou em associação a fármacos orais fotossensibilizantes tais como o 8-metoxipsoraleno (8-MOP ou metoxaleno), o 5-metoxipsoraleno (5-MOP ou bergapteno) e o 4,5',8-trimetilpsoraleno (4,5',8-TM, trioxalemo ou trisoraleno), numa cabine própria (fotoquimioterapia ou

técnica PUVA). A radiação UVB atinge principalmente a epiderme, enquanto que a radiação UVA tem a capacidade de atingir a epiderme, a derme superficial e a média (Goldsmith *et al.*, 2012).

**Tabela 3.** Modalidades de fototerapia (adaptado de Consenso Brasileiro de Psoríase, 2009, Zhang e Wu, 2018).

Tipos	Indicações	Contraindicações	Efeitos colaterais	Terapêutica
UVB-NB (311 nm)	Psoríase moderada Placas finas	Fotossensibilidade Antecedentes de melanoma	Queimadura (++) Risco (baixo) de cancro da pele	Duas a três vezes por semana
PUVA tópico	Psoríase leve Lesões localizadas	Fotossensibilidade Antecedentes de melanoma ou cancro da pele	Queimadura (+)	Duas a três vezes por semana
<i>Bath</i> de PUVA	Psoríase moderada a grave	Fotossensibilidade Antecedentes de melanoma ou cancro da pele	Queimadura (++)	Duas a três vezes por semana
PUVA sistémico	Psoríase moderada a grave	Fotossensibilidade Antecedentes de melanoma ou cancro da pele	Queimadura (+)	Duas a três vezes por semana

A ação das radiações UVB e UVA é sobre os queratinócitos. O mecanismo de ação da terapia com UVB resulta na depleção seletiva de células T residentes na epiderme através de mecanismos de apoptose. Também ocorre uma alteração do padrão de resposta inflamatória, ocorrendo uma alteração desta mediada por células T auxiliares do tipo 2 (Th2), ao invés da habitual resposta Th1, responsável pelos mecanismos fisiopatológicos da psoríase (Goldsmith *et al.*, 2012).

Ambas as radiações UVB e UVA atuam sobre os queratinócitos a partir da absorção da luz UV pelos cromóforos (Hönigsmann, 2001). O cromóforo mais importante é a melanina, que absorve quer a radiação UVA quer a UVB. O DNA é o mais importante cromóforo para uma resposta fotobiológica na escala UVB. O triptofano, o 7-

desidrocolesterol, o ácido urocânico, a piridolina (colagénio) e a desmosina (elastina) são outros cromóforos para as UVB (Duarte *et al.*, 2006).

As principais respostas induzidas pela radiação UV na pele são:

a) efeito anti-inflamatório/imunossupressor que resulta da alteração da produção de citocinas como IL-10, INF- $\gamma$ , IL-1 e TNF- $\alpha$ ; indução da produção de prostaglandina E pelos queratinócitos, originando a diminuição da expressão molecular na superfície das células apresentadoras de antigénio e, conseqüentemente, diminuição da ativação dos linfócitos T; ação nos recetores de superfície dos queratinócitos e nas células apresentadoras de antigénio;

b) efeito antiproliferativo devido à formação de fotoprodutos de DNA que diminuem a síntese de DNA e, por conseguinte, a proliferação celular. Outro mecanismo pelo qual as UVB e UVA têm ação antiproliferativa é através da indução de apoptose dos queratinócitos (Horio, 2000; Duarte *et al.*, 2006).

Os efeitos laterais imediatos desta técnica são as náuseas, muitas vezes devido à toma dos psolarenos, as cefaleias, as queimaduras de pele, a fotossensibilidade, o prurido, a dor e os distúrbios psíquicos, tais como a insónia e a depressão (Fry, 2005; Menter e Griffiths, 2007; Weinberg e Lebwohl, 2014). Os estudos também referem a possibilidade do aumento da incidência de melanoma e de outras neoplasias cutâneas, nomeadamente quando os tratamentos são de longa duração e em altas dosagens. Este risco tem sido a principal causa para a redução da utilização deste tratamento (Mackie, 2003; Fry, 2005; Boehncke e Schon, 2015). Outro efeito secundário é o envelhecimento prematuro, com o aparecimento de manchas pigmentadas, lentiginosas, dispersas ao longo de toda a área onde a radiação incide (Fry, 2005; Menter e Griffiths, 2007; Rodrigo *et al.*, 2010; Goldsmith *et al.*, 2012). Recomenda-se, para minimizar alguns destes efeitos, os doentes usarem óculos de sol durante o tratamento, bem como durante as 24 horas seguintes (Mackie, 2003; Rodrigo *et al.*, 2010; Goldsmith *et al.*, 2012).

Existe ainda uma forma terapêutica que combina a PUVA com retinoides orais, a chamada RePUVA, usada em casos de tratamento de controlo, uma vez que a ação

sinérgica dos componentes terapêuticos permite a redução das doses de ambos (Mackie, 2003; Menter e Griffiths, 2007).

A forma mais recente de fototerapia é a terapia com laser excimer de 308 nm, usada no tratamento de placas psoriáticas resistentes, sendo que esta apresenta efeitos secundários diminutos pois é direcionada diretamente à zona da pele lesionada, poupando as zonas cutâneas saudáveis envolventes (Weinberg e Lebwohl, 2014).

#### **4.4. Agentes biológicos**

Na última década, os avanços significativos na área da biotecnologia permitiram a compreensão da patogénese da psoríase e com ela o desenvolvimento de novos fármacos. A biotecnologia recombinante direcionada para as alterações imunopatogénicas da doença permitiu a introdução dos designados fármacos biológicos, que trouxeram uma nova esperança no tratamento da psoríase moderada a grave. A introdução de inibidores do TNF- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) constituiu um dos marcos mais significativos no tratamento da psoríase nos últimos anos (Warren e Griffiths, 2010; Diamantino e Ferreira, 2011; Woo *et al.*, 2017). Estes fármacos, para além da eficácia, apresentam um perfil de segurança com ausência de toxicidade, nomeadamente de nefro ou hepatotoxicidade (Diamantino e Ferreira, 2011).

Os agentes biológicos podem ser classificados em dois grupos, de acordo com o seu mecanismo de ação: os moduladores de células T (Efalizumab, Alefacept e Siplizumab) sendo que estes não têm aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e, no segundo grupo encontram-se os anti-TNF- $\alpha$ : os anticorpos monoclonais (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab e Golimumab) e as proteínas de fusão (Etanercept), e os anti-IL12/23p40 (Ustekinumab e Briacinumab) (Diamantino e Ferreira, 2011).

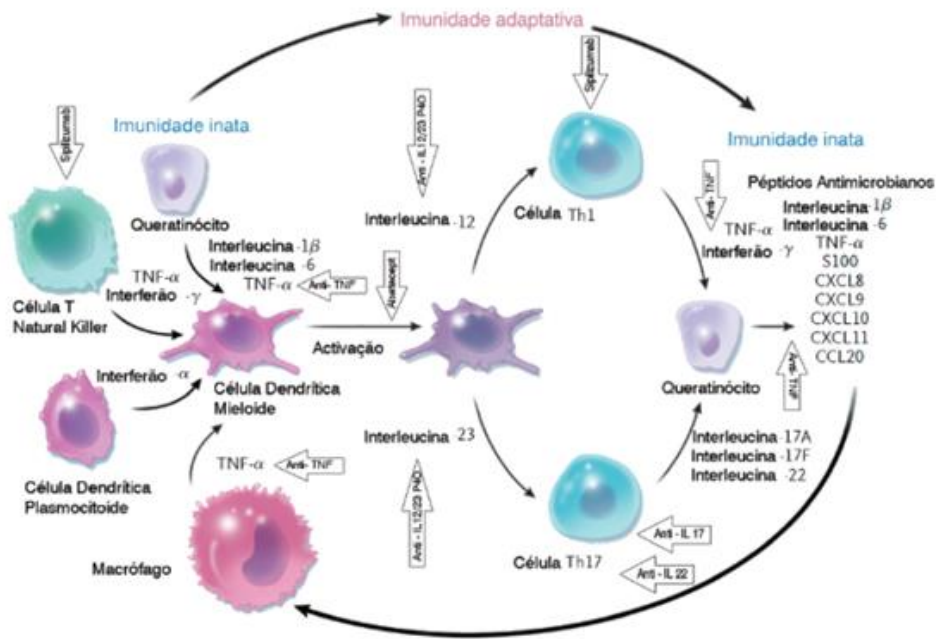
Na atualidade estes fármacos são utilizados no tratamento de doentes que não respondem às terapias sistémicas ou são intolerantes às mesmas (Torres *et al.*, 2010).

Na tabela 4 resumem-se os agentes biológicos e as suas características essenciais e na figura 19 os seus principais alvos terapêuticos.

**Tabela 4.** Caracterização dos agentes biológicos (adaptado de Zamora e Rosa, 2014; Cather *et al.*, 2017; Duarte *et al.*, 2017).

Classificação	Nome	Local de ação	Via de administração	Indicação
<b>Inibidores do TNF-<math>\alpha</math></b>	Adalimumab	Recetor p55 e p75 do TNF- $\alpha$	SC	Psoríase crónica vulgar moderada a grave; AP
	Etanercept	TNF- $\alpha$ solúvel e transmembranar	SC	Psoríase crónica vulgar moderada a grave; AP
	Golimumab	TNF- $\alpha$ solúvel e transmembranar	SC	Artrite psoriática
	Certolizumab	TNF- $\alpha$ solúvel e transmembranar	SC	Psoríase crónica vulgar moderada a grave; AR
<b>Anti-IL-12/23p40</b>	Ustekinumab	Subunidade proteica p40 das IL-12 e IL-23	SC	Psoríase crónica vulgar moderada a grave
	Briacinumab	Subunidade proteica p40 das IL-12 e IL-23	SC	Psoríase crónica vulgar moderada a grave
<b>Moduladores das células T</b>	Efalizumab	Porção CD11a do LFA-1 dos linfócitos T	SC	Psoríase crónica vulgar moderada a grave
	Alefacept	Recetor CD2 dos linfócitos T	IV ou IM	Psoríase crónica vulgar moderada a grave
	Siplizumab	Recetor CD2 dos linfócitos T	IV ou IM	Psoríase crónica vulgar moderada a grave

IV - Intravenosa; IM - Intramuscular; SC - Subcutânea; AP - Artrite psoriática; AR - Artrite reumatóide; LFA-1: antígeno 1 associada à função leucocitária.



**Figura 19.** Mediadores da imunopatogênese da psoríase e locais de ação dos agentes biológicos (adaptado de Diamantino e Ferreira, 2011).

Em termos de eficácia, estes fármacos mostraram resultados superiores aos medicamentos sistémicos convencionais. Este facto, juntamente com a maior tolerabilidade, menor toxicidade e a sua eficácia no tratamento da artrite psoriática, principal comorbilidade associada à psoríase, explicam o uso crescente destas terapias. Contudo, o tratamento deve ser individualizado, dependendo da gravidade e extensão das lesões, do perfil benefício-risco, das preferências do paciente e da resposta ao tratamento (Zamora e Rosa, 2014).

No que diz respeito aos efeitos adversos, este tipo de fármacos atua simulando moléculas humanas, como anticorpos ou recetores celulares, sendo esse um dos maiores problemas, devido à possibilidade de desencadear respostas imunitárias contra o fármaco. Estas são difíceis de prever, podendo significar apenas uma perda de atividade do mesmo, mas levando em alguns casos ao aparecimento de respostas sistémicas anafiláticas. Os efeitos adversos leves são os mais frequentes e raramente condicionam a suspensão do tratamento; no entanto, a ocorrência de efeitos adversos atribuíveis à

imunossupressão, apesar de rara, deve ser tomada em consideração (Zamora e Rosa, 2014).

A *Food and Drug Administration* (FDA) alerta ainda que o uso de efalizumab em pacientes com psoríase pode aumentar o risco de infecções graves e levar ao desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva, bem como de anemia e trombocitopenia, e ao agravamento da psoríase e transtornos do sistema nervoso central. Assim, os profissionais de saúde devem ter especial atenção na utilização deste fármaco e o mesmo não é recomendado a pacientes com idade inferior a 18 anos, nem com comprometimento do sistema imune (FDA, 2009).

A investigação para desenvolver os fármacos biológicos é muito longa e exigente, uma vez que a sua síntese é dificilmente reprodutível, daí que outra das desvantagens seja o elevado preço com que estes fármacos chegam ao mercado.

## **Conclusão**

A psoríase é uma doença crónica e complexa, que tem sido objeto de diversos estudos na tentativa de se conhecer a sua fisiopatologia e de se descobrir um tratamento mais eficaz nesta doença. Nas últimas décadas, o reconhecimento das componentes imunológica e inflamatória na fisiopatologia da psoríase, dependentes da interação entre os fatores genéticos e ambientais, originou o aparecimento de novas terapêuticas que modificaram a vida de muitos doentes com formas de psoríase graves e refratárias.

O estudo da imunopatogénese da psoríase em associação com a toxicidade provocada pelas terapias clássicas impulsionaram a pesquisa e descoberta de novos tratamentos, nomeadamente dos agentes biológicos, que são uma nova ferramenta, mais eficaz e segura, em detrimento dos convencionais.

Contudo, continua a existir a necessidade de fármacos mais eficazes e seguros, com monitorizações mais simples ao longo do tratamento, o que conduzirá à pesquisa e ao desenvolvimento de novos fármacos no futuro, que poderão estar direcionados para os processos da etiopatogénese da doença.

Não existindo uma cura definitiva para a psoríase, mas apenas um conjunto de soluções que permitem o controlo da doença, o sucesso destas está dependente da adesão à terapêutica por parte do doente. Deste modo, esta adesão é um dos maiores desafios, no qual o farmacêutico, que muitas vezes acompanha mais de perto os pacientes, pode intervir de forma a informar adequadamente os doentes psoriáticos acerca da importância do cumprimento da mesma e da sua utilização da forma mais correta, garantindo assim o sucesso da monitorização farmacológica e a consequente melhoria da sua qualidade de vida.

## **Bibliografia**

Aaronson, D. S. e Lebwohl, M. (2004). Review of therapy of psoriasis: the prebiologic armamentarium. *Dermatol Clin*, 22(4), pp. 379-388.

Abdel Hay, R. M. e Rashed, L. A. (2011). Association between the leptin gene 2548G/A polymorphism, the plasma leptin and the metabolic syndrome with psoriasis. *Exp Dermatol*, 20, pp. 715-719.

Ameen, M. *et al.* (2005). Corneodesmosin (CDSN) gene association with psoriasis vulgaris in Caucasian but not in Japanese populations. *Clin Exp Dermatol*, 30, pp. 414-418.

Asumalahti, K. *et al.* (2000). A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet*, 9, pp. 1533-1542.

Balci, A. *et al.* (2010). Increased amount of visceral fat in patients with psoriasis contributes to metabolic syndrome. *Dermatology*, 220, pp. 32-37.

Bays, H. E. (2008). "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med*, 122, pp. S26-37.

Basra, M. K. *et al.* (2008) The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*, 159(5), pp. 997-1035.

Boehncke, W. e Schon, M. (2015). Psoriasis. *Lancet*, 27, pp.1-12.

Bolognia, J.; Jorizzo, J. e Schaffer, J. (2012). *Dermatology*. USA, Elsevier.

Bowcock, A. M. e Barker, J. N. (2003). Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol*, 49, pp. S51-S56.

Bowman, P. H. *et al.* (2002). Combination of calcipotriene (Dovonex) ointment and tazarotene (Tazorac) gel versus clobetasol ointment in the treatment of plaque psoriasis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 46(6), pp. 907-913.

Burden, A. D. (2000). Identifying a gene for psoriasis on chromosome 6 (Psors1). *Br J Dermatol*, 143, pp. 239-241.

Buxton, P. K. (2003). *ABC of Dermatology*. London, BMJ Publishing Group.

Callen, J. P. *et al.* (2001). *Wolverton SE. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Indianapolis, Saunders.

Campalani, E. e Barker, J. N. (2005). The clinical genetics of psoriasis. *Curr Genomics*, 6, pp. 51-60.

Capon, F. (2017). The genetic basis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 18, pp. 2526-2535.

Capon, F. *et al.* (2002). Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol*, 118, pp. 745-751.

Capon, F. *et al.* (2003). Haplotype analysis of distantly related populations implicates corneodesmosin in psoriasis susceptibility. *J Med Genet*, 40, pp. 447-452.

Capon, F. *et al.* (2004). An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*, 22(4), pp. 339-347.

Carneiro, S. C. S. *et al.* (2004). *Dermatoses eritemato escamosas*. In: Azulay R. D., Azulay D. R. (Ed.). *Dermatologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

Cather, J. C. *et al.* (2017). Psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Aesthet Dermatol*, 10(3), pp. S16-S25.

Chan, C. *et al.* (2009). Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*, 60(6), pp. 962-971.

Chen, L. e Tsai, T. F. (2017). HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol*, 178(4), pp. 854-862.

Chong, H. T.; Kopecki, Z. e Cowin, A. J. (2013). Lifting the silver flakes: the pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis. *Biomed Res Int*, 2013, pp. 1-9.

Christophers, E. e Mrowietz, U. (1999). *Psoriasis. Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw - Hill.

Cronstein, B. N. *et al.* (1991). Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88, pp. 2441-2445.

De Andrade Lima, E. e De Andrade Lima, M. (2011). Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos. *An Bras Dermatol*, 86(6), pp. 1151-1158.

Diamantino, F. e Ferreira, A. (2011). Perspectivas futuras no tratamento da psoríase, novidades em terapêutica biológica. *Acta Med Port*, 24, pp. 997-1004.

Duarte, I. *et al.* (2006). Fototerapia. *An Bras Dermatol*, 81(1), pp. 74-82.

Duarte, A. *et al.* (2017). Adalimumab, etanercept and ustekinumab for treating plaque psoriasis in children and young people: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 21(64), pp. 1-224.

Elder, J. T. *et al.* (2001). The genetics of psoriasis: the odyssey continues. *Arch Dermatol*, 137, pp. 1447-1454.

FDA (2009). Efalizumab (marketed as Raptiva) Information. [Em linha]. Disponível em:<<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM143346.pdf>>. [Consultado em 27 de janeiro de 2018].

Feldman, S. R. e Krueger, G. G. (2005). Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 64(2), pp. ii65-ii68.

Feletar, M. *et al.* (2008). Developments in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drug Discov Today Dis Mech*, 5(1), pp. 47-54.

Flytström, I. (2012). *Different Aspects of Psoriasis Etiology and Treatment*. Gothenburg, Institute of Clinical Sciences.

Fry, L. (2005). *An Atlas of Psoriasis*. London, Taylor & Francis.

Gelfand, J. M.; Mehta, N. N. e Langan, S. M. (2012). Psoriasis and cardiovascular risk: strength in numbers - part II. *J Invest Dermatol*, 131(5), pp. 1007-1010.

Gisoni, P. e Girolomoni, G. (2009). Cardiometabolic comorbidities and the approach to patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*, 100(2), pp. 14-21.

Glickman, F. S. (1986). Lepra, psora, psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 14(5Pt1), pp. 863-866.

Goldsmith, L. *et al.* (2012). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. United States, Mc Graw Hill.

Griffiths, C. E. e Barker, J. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 370(9583), pp. 263-271.

Gudjonsson, J. E. e Elder, J. T. (2007). Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*, 25(6), pp. 535-546.

Gupta, R. *et al.* (2014). Genetic epidemiology of psoriasis. *Curr Dermatol Rep*, 3(1), pp. 61-78.

Henseler, T. e Christophers, E. (1985). Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 13(3), pp. 450-456.

Hönigsmann, H. (2001). Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 26, pp. 343-350.

Horio, T. (2000). Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci*, 23(1), pp. S17-S21.

Kara, N. *et al.* (2007). Lack of association between the G-2548A polymorphism of the leptin gene and psoriasis in a Turkish population. *Int J Dermatol*, 46, pp. 1271-1274.

Karpouzis, A. *et al.* (2014). Assessment of leptin gene polymorphism rs2060713 in *psoriasis vulgaris*. *ISRN Dermatol*, 2014, 845272.

Khairutdinov, V. R. *et al.* (2017). The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol*, 92(1), pp. 41-44.

Kimball, A. B. *et al.* (2010). Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24(9), pp. 989-1004.

Korver, J. E. *et al.* (2007). A double-blind, randomized quantitative comparison of calcitriol ointment and calcipotriol ointment on epidermal cell populations, proliferation and differentiation. *Br J Dermatol*, 156(1), pp. 130-137.

Lago, E. *et al.* (2007). Clinical and immunohistochemical assessment of the effect of cyclosporin in keratinocytes and dermal dendrocytes in psoriasis. *J Cutan Pathol*, 34(1), pp. 15-21.

Lebwohl, M. (2003). Psoriasis. *Lancet*, 5(361), pp. 1197-1204.

Lebwohl, M. (2005). Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis*, 64(II), pp. ii83–ii86.

Lebwohl, M. e Ali, S. (2002a). Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol*, 45(4), pp. 487-498.

Lebwohl, M. e Ali, S. (2002b). Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*, 45, pp. 649-661.

Li, R. C. *et al.* (2014). Psoriasis is associated with decreased plasma adiponectin levels independently of cardiometabolic risk factors. *Clin Exp Dermatol*, 39, pp. 19-24.

Lindqvist, T. *et al.* (2018). Methotrexate management in psoriasis: are we following the guidelines? *Acta Derm Venereol*, 98, pp. 449-451.

Mackie, R. (2003). *Clinical Dermatology*. New York, Oxford University Press.

Mallon, E. *et al.* (1999). HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol*, 113, pp. 693-695.

Marques Pinto, G. e Filipe, P. (2012). Normas de boa prática para o tratamento da psoríase em placas em idade não pediátrica com biológicos. *Acta Med Port*, 25(2), pp. 125-141.

Martins, G. A. e Arruda, L. (2004). Tratamento sistêmico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina. *An Bras Dermatol*, 79(3), pp. 263-278.

Mattei, P. L. *et al.* (2014). Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(3), pp. 333-337.

McDonald, I.; Connolly, M. e Tobin, A. M. (2012). A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *J Nutr Metab.* 2012, pp. 1-4.

Melski, J. W. e Stern, R. S. (1981). The separation of susceptibility to psoriasis from age at onset. *J Invest Dermatol*, 77(6), pp. 474-477.

Menter, A. e Griffiths, C. (2007). Current and future management of psoriasis. *Lancet*, 21(370), pp. 272-284.

Menter, A. *et al.* (2008). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, 58(5), pp. 826-850.

Minhós, R. D. e Rodrigues, L. M. (2004). Tratamento da psoríase: Situação actual e perspectivas futuras. *Rev Lus Cien Tecnol Saúde*, 1, pp. 13-23.

Morris, A. *et al.* (2001). Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol*, 18(3), pp. 188-198.

Naldi, L. e Mercuri, S. R. (2010). Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther*, 23(2), pp. 114-118.

National Psoriasis Foundation. Psoriasis is an autoimmune disease that causes raised, red, scaly patches to appear on the skin. About Psoriasis. [Em linha]. Disponível em:< <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis> >. [Consultado em 20 de outubro de 2017].

Nestle, F. O. *et al.* (2009a). Mechanisms of disease: psoriasis. *N Engl J Med*, 361(5), pp. 496-509.

Nestle, F. O. *et al.* (2009b). Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 9(10), pp. 679-691.

Nestle, F. O. *et al.* (2009c). Psoriasis. *N Eng J Med*, 361, pp. 496-509.

Nickoloff, B. *et al.* (2007). The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol*, 11, 25, pp. 568-573.

Nikamo, P. *et al.* (2015). Association with genetic variants in the IL-23 and NF- $\kappa$ B pathways discriminates between mild and severe psoriasis skin disease. *J Invest Dermatol*, 135, pp. 1969-1976.

Pérez, L. B. *et al.* (2013). Psoriasis ungueal. *An Pediatr*, 13, pp. 1492-1993.

Picon, P. D. *et al.* (2013). Psoríase. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. *Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013*. pp. 405- 442.

Prinz, J. C. (2017). Autoimmune aspects of psoriasis: heritability and autoantigens. *Autoimmunity Rev*, 16, pp. 970-979.

PSOPortugal. Psoríases- Tipos. [Em linha]. Disponível em:<  
[http://www.psoportugal.pt/live/page\\_reader.php?p=302&t=VG1wb3M=&g=UHNvcsOtYXNI](http://www.psoportugal.pt/live/page_reader.php?p=302&t=VG1wb3M=&g=UHNvcsOtYXNI)>. [Consultado em 20 de outubro de 2017].

Reich, K. (2012). The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26(2), pp. 3-11.

Rodrigo, F. G. *et al.* (2010). *Dermatologia: Ficheiro Clínico e Terapêutico*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Rosa, D. J. F. *et al.* (2012). Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26(3), pp. 348-353.

Santamaria *et al.* (2012). *Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de Avaliação e Tratamento - Sociedade Brasileira de Dermatologia*. Rio de Janeiro, Consenso Brasileiro de Psoríase.

Schön, M. P. e Henning-Boehncke, W. (2005). Psoriasis. *N Engl J Med*, 352, pp. 1899-1912.

Senturk, N. *et al.* (2008). Investigation for the leptin 1 and LEP G2548A gene polymorphism in psoriasis. *Eur J Dermatol*, 18, pp. 343-344.

Setty, A. R. *et al.* (2007). Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' health study II. *Am J Med*, 120(11), pp. 953-959.

Shai, A.; Vardy, D. e Zvulunov, A. (2002). Psoriasis, biblical afflictions and patients' dignity. *Harefuah*, 141(5), pp. 479-482.

Svendsen, M. T. *et al.* (2016). Psoriasis patients' experiences concerning medical adherence to treatment with topical corticosteroids. *Psoriasis (Auckl)*, 6, pp. 113-119.

Torres, T. *et al.* (2010). Psoríase na era dos biológicos. *Acta Med Port*, 23, pp. 493-498.

Torres, T. *et al.* (2013a). Impact of biosimilars in psoriasis treatment. *Acta Med Port*, 26(6), pp. 646-648.

Torres, T. *et al.* (2013b). Psoríase e doença cardiovascular. *Acta Med Port*, 26(5), pp. 601-607.

Torsekar, R. e Gautam M. M. (2017). Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J*, 8(4), pp. 235-245.

Valdimarsson, H. (2007). The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol*, 25(6), pp. 563-567.

Warren, R. B. e Griffiths, C. E. M. (2010). The future of biological therapies. *Semin Cutan Med Surg*, 29, pp. 63-63.

Weinberg, J. M. e Lebwohl, M. (2014). *Advances in Psoriasis - A Multisystemic Guide*. New York, Springer.

Woo, Y. R. *et al.* (2017). Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci*, 18, pp. 2684- 2710.

Yamauchi, P. S. *et al.* (2003). Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol*, 49, pp. S66-77.

Yihua, C. *et al.* (2015). Infection: an important role in the pathogenesis of psoriasis. *JIDSP*, 17, pp. 42.

Zamora, N. P. e Rosa, J. N. (2014). Tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos. *BIT - Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*, 25(10), pp. 71-80.

Zhang, P. e Wu, M. X. (2018). A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*, 33, pp. 173-180.

Zhu, K. J. *et al.* (2013). Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*, 38, pp. 478-483.