

Raquel Inácia Almeida Brites Pereira da Silva

**Psoríase: Evolução farmacoterapêutica e
risco acrescido de desenvolvimento de
certas neoplasias**



Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Raquel Inácia Almeida Brites Pereira da Silva

**Psoríase: Evolução farmacoterapêutica e
risco acrescido de desenvolvimento de
certas neoplasias**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Raquel Inácia Almeida Brites Pereira da Silva

Psoríase: Evolução farmacoterapêutica e risco acrescido
de desenvolvimento de certas neoplasias

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.*

(Assinatura da Autora)

Resumo

A psoríase é uma doença crónica autoimune e inflamatória, considerada uma das dermatoses mais frequentes na prática clínica. Os doentes que sofrem desta patologia podem manifestar diferentes variantes, nomeadamente, psoríase em placa, inversa, gutata, pustular, eritrodérmica e artrite psoriática. Esta doença apresenta um carácter multifatorial com uma forte componente genética, no entanto, as suas manifestações clínicas podem resultar de outros tipos de fatores tais como, imunológicos e ambientais.

A prevalência psoriática, de um modo geral, abrange cerca de 1 a 3% da população mundial, sendo que, em Portugal, existem aproximadamente 250 000 indivíduos diagnosticados com psoríase.

Independentemente da abordagem teórica, muitos autores consideram a pele como o primeiro meio de contacto do indivíduo com o meio. Partindo desta posição, pode-se pensar nos prejuízos causados no bem-estar psicológico de indivíduos acometidos por este tipo de doença, uma vez que, os mesmos podem desenvolver comportamentos de ansiedade, depressão, exclusão social e em situações mais graves, podem exhibir intensões suicidas. Além do impacto da sua vida social, a vida familiar e a dieta alimentar são, igualmente, afetadas.

O tratamento das lesões psoriáticas envolve terapia tópica, sistémica, fototerapia e, mais recentemente, terapia biológica. A escolha farmacoterápica é efetuada de acordo com a gravidade da patologia e tendo em conta que, apenas se fará a manutenção das lesões, dado tratar-se de uma doença sem cura. Com o tempo, o doente pode exhibir certas comorbilidades relacionadas com o seu quadro clínico, entre elas, cancro. Os dados bibliográficos publicados até ao ano corrente descrevem vários tipos de cancro, sendo que, os mais comuns são os linfomas e o cancro de pele não-melanoma.

Este trabalho consiste num estudo meta-analítico, que pretende desenvolver mais estas temáticas.

Palavras-chaves: Psoríase; Farmacoterapia; Comorbilidades; Cancro; Linfoma; Cancro de pele não-melanoma.

Abstract

Psoriasis is chronic, autoimmune and inflammatory disease, considered to be one of the most frequent dermatitis in clinical practice. This condition has several variants that can manifest in patients. These subtypes are: plaque psoriasis, gutata, pustular, eritrodermic, inverse and psoriatic arthritis. Being a disease with multifactorial influences, psoriasis has a strong genetic association, nevertheless, its clinical manifestations may also come from several other types of interactions, such as immunologic and environmental factors.

Psoriatic prevalence in the world varies from 1 to 3%. In Portugal there are approximately 250 000 individual diagnosed with this condition.

Despite the theoretic approach that may be picked, many authors consider the skin as the first barrier of contact between the individual and the outside world. Taking this into account, it's possible to imagine the damage caused in the well being of individuals who suffer from this condition, considering that they may develop behaviors of anxiety, depression and social exclusion. In more severe situations, patients may even exhibit suicidal tendencies. Besides the social impact shown, family life and individual diet are equally affected.

The treatment for psoriatic lesions entails topical and systemic drugs, phototherapy and, more recently, biologic therapy. Pharmacotherapeutic choices are made based on the condition's gravity and keeping in mind that the aim is to control the lesions, considering this disease has no cure. As time goes by, individuals can exhibit comorbidities associated with psoriasis. Cancer is one of these conditions. The bibliographic data published until the present year, describes several types of cancer, but the ones most often mentioned are lymphomas and non melanoma skin cancer.

This essay is a meta-analytic study aiming to further discuss these issues.

Keywords: Psoriasis; Pharmacotherapy; Comorbidities; Cancer; Lymphoma;
Non melanoma skin cancer.

Dedicatória

Todo o trabalho realizado nesta tese é dedicado aos meus avós paternos: Manuel Joaquim Pereira da Silva e Yolanda Ferreira Matos.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Professora Doutora Ana Cristina Vinha, minha orientadora de tese de mestrado, por todo o auxílio que me prestou ao longo das várias etapas de realização deste trabalho. O entusiasmo que me foi transmitido e todo o tempo e (infundável) paciência que me foram dispensados (no esclarecimento de dúvidas, correções, fornecimento de material e a ajuda nas pesquisas), foram inquestionavelmente sempre um empurrão na direção certa. Um bom orientador faz toda a diferença.

Gostaria, igualmente, de agradecer à Professora Doutora Rita Catarino, minha co-orientadora, por todos os mesmos motivos. Sem o excelente trabalho de equipa destas duas docentes, a execução desta dissertação não teria sido possível.

Por fim, gostaria de agradecer à minha família pelo apoio que me foi dado, em especial à minha irmã, Lígia Silva, que leu e releu os meus textos vezes sem conta, sempre com espírito crítico e com vontade de me ajudar atingir o meu maior potencial.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO I: PSORÍASE	5
1.1. Psoríase em placa.....	6
1.2. Psoríase inversa.....	8
1.3. Psoríase gutata	9
1.4. Psoríase pustular	11
1.5. Psoríase eritrodérmica.....	13
1.6. Artrite psoriática	14
CAPÍTULO II: CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS DA PSORÍASE	16
2. 1. Fatores Genéticos.....	16
2.2. Fatores Imunitários	19
2.3. Fatores Ambientais	21
CAPÍTULO III: IMPACTO DA PSORÍASE NA QUALIDADE DE VIDA.....	25
3.1. Impacto Psicológico.....	25

3.2. Vida Social.....	27
3.3. Vida Familiar	29
3.4. Dieta Alimentar.....	30
CAPÍTULO IV: EPIDEMIOLOGIA DA PSORÍASE.....	33
CAPÍTULO V: FARMACOTERAPIA.....	35
5.1. Terapia tópica	36
5.1.1 Corticosteroides.....	38
5.1.2. Análogos da vitamina D	40
5.1.3. Antralina (ou ditranol).....	42
5.1.4. Coaltar	43
5.1.5. Compostos Retinoides	44
5.1.6. Compostos Queratolíticos	44
5.1.7. Inibidores da calcineurina:.....	45
5.2. Fototerapia	45
5.3. Terapia Sistémica.....	46

5.3.1. Metotrexato.....	47
5.3.2. Retinoides Orais	48
5.3.3. Ciclosporina.....	50
5.3.4. Terapias Biológicas	51
5.4. Aspectos da Farmacoterapia	52
CAPÍTULO VI: PSORÍASE <i>VERSUS</i> CANCRO	54
6.1. Linfoma.....	58
6.2. Cancro de Pele	60
6.3. Outros cancros	63
6.3.1. Cancro hepático	63
6.3.2. Cancro da Bexiga.....	64
6.3.3. Cancro esofágico	66
CAPITULO VII: CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Lesão psoriática.....	5
Figura 2: Lesões típicas de psoríase em placa.....	7
Figura 3: Psoríase ungueal e capilar, respetivamente.....	8
Figura 4: Lesões na axila características da psoríase inversa.....	9
Figura 5: Lesões típicas de psoríase gutata	10
Figura 6: Lesões típicas de psoríase numular.....	10
Figura 7: Lesões típicas de psoríase pustular	12
Figura 8: Lesões associadas a psoríase eritrodérmica	14
Figura 9: Locais e aspeto visual mais comum da artrite psoriática.....	15
Figura 10: Diferença entre pele normal (a) e pele com formação de lesão psoriática (b)	21
Figura 11: Fenómeno de Koebner numa tatuagem	23
Figura 12: Algoritmo usado para o tratamento tópico da psoríase.....	36
Figura 13: Mecanismo de ação dos corticosteroides	38
Figura 14: Conversão da vitamina D em calcitriol.....	41

Figura 15: Mecanismo de ação do metotrexato	47
Figura 16: Conversão de acitretina em etretinato	49
Figura 17: Mecanismo de ação da ciclosporina.....	50

INDICE DE TABELAS

Tabela 1: Tratamento tópico para casos especiais..... 37

Tabela 2: Classificação dos corticosteroides segundo a sua potência. 39

Tabela 3: Fármacos usados em terapia biológica e o seu mecanismo de ação..... 52

Abreviaturas

% - Percentagem

µg - micrograma

ADN- Ácido desoxirribonucleico

AINES - Anti-inflamatórios não esteroides

APC - Células apresentadoras de antígeno

CD - Agrupamento de diferenciação (do inglês “*Cluster of differentiation*”)

CDSN – Corneodesmosina

cm - centímetros

cm³ - centímetros cúbicos

DLQI - Índice de qualidade de vida em dermatologia (do inglês “*Dermatology life quality index*”)

g - grama

HIV - Vírus da imunodeficiência humana (do inglês “*Human immunodeficiency virus*”)

HLA - Antígeno leucocitário humano (do inglês “*Human leukocyte antigen*”)

IARC – Agência internacional de pesquisa do cancro (do inglês “*International agency for research on cancer*”)

ICAM1 - Molécula de adesão intercelular (do inglês “*Intercellular Adhesion Molecule 1*”)

IL - Interleucina

INF- γ - Interferão gama

Kcal – quilocalorias

kg - quilograma

mg - miligramas

mm - milímetros

NFAT- Fator nuclear de células T ativado (do inglês "*Nuclear factor of activated T-cells*")

NF- κ B - Fator nuclear kappa B (do inglês "*Nuclear factor-kappaB*")

PASI - Índice de área e severidade da psoríase (do inglês "*Psoriasis Area Severity Index*")

PSORS - Gene de suscetibilidade à psoríase (do inglês "*Psoriasis susceptibility gene*")

PUVA - Fototerapia com radiação ultravioleta associada ao psolareno (do inglês "*Psoralen and ultraviolet A radiation*")

RAR - Recetores do ácido retinoico (do inglês "*Retinoic acid receptor*")

RXR - Recetores do retinoide X (do inglês "*Retinoid X receptor*")

SNC - Sistema nervoso central

SNP - Polimorfismos de nucleótidos únicos (do inglês "*Single nucleotide polymorphism*")

STAT2 – Gene do fator transdutor de sinal e ativador da transcrição 2 (do inglês "*Signal transducer and activator of transcription 2*")

TAP - Transportador associado com o processamento de antígenos 1 (do inglês "*Transporter associated with antigen processing 1*")

TGF- β - Fator transformação do crescimento beta (do inglês "*Transforming growth factor beta*")

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa (do inglês "*Tumor necrosis factor alpha*")

TNFAIP3 - Gene da proteína 3 induzida pelo fator de necrose tumoral alfa (do inglês "*Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3*")

UVA – Ultravioleta A

UVB - Ultravioleta B

VDR – Recetores da vitamina D (do inglês "*Vitamin D receptor*")

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença de natureza inflamatória e autoimune que se manifesta na epiderme, no entanto, não oferece risco de contágio, uma vez que não se trata de uma doença infecciosa (Flytström, 2012; National Psoriasis Foundation, 2014). Os doentes afetados por esta condição sofrem-na de uma forma crônica e cíclica, ou seja, a psoríase passa por períodos de manifestação seguidos por períodos de latência, ao longo de toda a vida do indivíduo (Symmers, 1980).

Nesta doença, os doentes tendem a apresentar certas zonas da pele recobertas por lesões psoriáticas características. Estas lesões, por seu lado, apresentam uma área bem delineada de placas eritematosas espessas, avermelhadas e cobertas de escamas descamativas de cor prateada. As zonas do corpo mais afetadas são os cotovelos, os joelhos, o escalpe, a região lombar e sagrada, a glândula do pénis e região interglútea (Robbins *et al.*, 2004).

A psoríase pode-se manifestar em qualquer altura de vida de um indivíduo, não discriminando o género ou idade (Symmers, 1980). Segundo vários autores, esta doença apresenta um pico de prevalência bimodal: o primeiro com início entre os 20 e os 30 anos de idade (psoríase tipo I) e o segundo entre os 50 e os 60 (psoríase tipo II), sendo que um aparecimento precoce parece estar relacionado com uma forma de psoríase hereditária e, conseqüentemente apresenta uma intensidade mais severa (Chong *et al.*, 2013; Goldsmith *et al.*, 2003).

A patogenia desta doença é pouco conhecida, no entanto, são descritos diversos fatores associados à mesma, nomeadamente genéticos, imunológicos e ambientais (Flytström, 2012).

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, sendo uma condição bastante comum, com incidência entre 1 a 3% da população mundial (Chong *et al.*, 2013; Symmers, 1980).

Contudo, a psoríase não deve limitar-se a uma classificação genérica, pois são conhecidos diferentes fenótipos de psoríase, classificados de acordo com as suas características distintas. É importante realçar que apesar da existência de diferenças entre cada fenótipo, estas não são consideradas casos isolados ou exclusivos, podendo manifestar-se de forma concomitante num mesmo indivíduo (National Psoriasis Foundation, 2014). Segundo dados publicados sobre a doença, citam-se diferentes tipos de psoríase mais comuns: psoríase em placa, inversa, gutata, pustular e eritrodérmica (Flytström, 2012).

Em casos mais extremos ou de doença prolongada, o doente pode exibir comorbilidades relacionadas com o seu quadro clínico (Flytström, 2012). De entre as muitas complicações conhecidas destacam-se a artrite psoriática, síndrome metabólica, doença cardiovascular, patologia hepática e gastrointestinal, doenças psiquiátricas, patologias orais e carcinomas malignos (Fiuza *et al.*, 2008; Flytström, 2012; Gelfand *et al.*, 2006a; Golpour *et al.*, 2012; Kural *et al.*, 2003; Margolis *et al.*, 2001). Os principais tumores que poderão aparecer associados a esta doença são os linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin e o cancro de pele não-melanoma (Shin *et al.*, 2006). No entanto, poderão surgir outros tipos de tumores localizados no fígado, esófago e bexiga (Frentz e Olsen, 1999).

Atualmente, o tratamento da psoríase faz-se de acordo com o grau de gravidade da doença e tendo sempre em consideração as necessidades de cada indivíduo.

Nos casos mais suaves e moderados de acometimento psoriático são usados terapias tópicas, onde estão incluídas a fototerapia, utilização de banhos e formulações hidratantes, a administração tópica de ácido salicílico, retinóides, corticosteróides, coaltar (alcatrão de hulha), calcipotrieno, tacrolimus, enxofre e antralina, entre outros. Por outro lado, nos indivíduos que apresentam um quadro clínico grave, as medidas terapêuticas passam, também, pelo recurso à fototerapia (fototerapia com radiação ultravioleta associada ao psolareno (PUVA) e raios ultravioleta B (UVB)) e à administração oral de fármacos, como a ciclosporina ou metotrexato). Nestes casos mais severos pode se recorrer a terapias mais recentes que têm por base o uso de anticorpos

monoclonais que interferem diretamente com o sistema imunitário (Flytström, 2012; National Psoriasis Foundation, 2014).

Admitindo que recentemente, certas comorbilidades como as doenças cardiovasculares, obesidade e síndrome metabólica têm sido associadas à psoríase, esta última deixa de ser considerada clinicamente como uma doença dermatológica, assumindo-se como uma doença a nível sistémico (Diamantino e Ferreira, 2011). As condições que no seu conjunto constituem a síndrome metabólica (obesidade, dislipidémia, hipertensão arterial e diabetes *mellitus*) encontram-se fortemente associadas à psoríase, quer pela maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares nestes doentes, quer pela atividade inflamatória crónica que se verifica na psoríase e que está na origem do desenvolvimento da síndrome metabólica (Pinto e Filipe, 2012).

Apesar de a psoríase apresentar uma evolução benigna, é considerada como uma doença estigmatizante que causa um grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Esta doença interfere direta ou indiretamente nas atividades diárias, nas relações sociais e interpessoais, promovendo, muitas vezes, atos de rejeição social e, conduzindo frequentemente a quadros emocionalmente instáveis, como disfunção emocional, depressão e suicídio. Por outro lado, a sua incidência na população mundial (3%) representa um valor significativo e que não deve ser ignorado (Flytström, 2012). Outra razão, não menos importante, e que motivou a escrita deste trabalho, baseia-se na existência de um número significativo de doentes extremamente suscetíveis de desenvolverem comorbilidades graves, entre as quais as neoplasias malignas.

Assim, tendo em conta o elevado impacto que o cancro tem na nossa sociedade, o seu elevado grau de mortalidade e a sua documentada associação com a psoríase, torna-se extremamente útil fazer um levantamento de toda a informação relevante e atual sobre esta temática e inclui-la num estudo que permita fornecer uma visão transversal, completa e objetiva.

Para a realização deste trabalho, foi efetuado um estudo meta-analítico com

recurso a pesquisa de referências bibliográficas nos motores de busca Pubmed e ScienceDirect, usando palavras-chave, tais como: Psoríase; Farmacoterapia; Comorbilidades; Cancro; Linfoma; Cancro de pele não-melanoma. Os artigos obtidos foram de meta-análise, revisão narrativa, revisão sistemática, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos. Foi ainda realizada uma pesquisa com recurso a livros científicos e médicos obtidos nas bibliotecas de várias faculdades da Universidade do Porto. O período de realização desta pesquisa foi entre setembro de 2013 e junho de 2014.

CAPÍTULO I: PSORÍASE

A psoríase é uma doença imune e inflamatória, crônica e recorrente que acomete principalmente a pele e as articulações afetando cerca de 3% da população mundial, com igual incidência em ambos os sexos (Flytström, 2012). Esta doença embora possa aparecer em qualquer estágio da vida manifesta-se, majoritariamente, em duas alturas distintas, concretamente entre os 20 e os 30 anos (*early on-set*) e por volta dos 50 anos (*late on-set*) (Carlen *et al.*, 2007; Ferrandiz *et al.*, 2002).

As lesões psoriáticas (Figura 1) consistem em espessas placas eritematosas avermelhadas, cobertas de escamas descamativas de cor prateada e com uma forma bem delineada (forma oval) (Robbins *et al.*, 2004), podendo apresentar um diâmetro variável compreendido entre os 4 e 5 cm e cuja profundidade pode, inclusive, atingir a derme (Kumar *et al.*, 2005).



Figura 1: Lesão psoriática (adaptado de Goldsmith *et al.* (2003)).

Em termos histológicos, as lesões psoriáticas resultam de uma epiderme hiperproliferativa devido ao aumento da taxa mitótica dos queratinócitos (células

diferenciadas do tecido epitelial). Os queratinócitos presentes nas placas possuem marcadores de hiperproliferação e não são maturados e são indiferenciados (Carlen *et al.*, 2007). Nas placas psoriáticas, mais concretamente na derme, encontram-se células dendríticas, macrófagos e linfócitos T. Na epiderme concentram-se maioritariamente neutrófilos e linfócitos T. Também é possível verificar uma dilatação e proliferação dos vasos sanguíneos na direção da superfície da placa psoriática e uma maior expressão de moléculas de adesão (e.g. ICAM1) (Cotran *et al.*, 1996; Kumar *et al.*, 2005; Rubin *et al.*, 2006).

Hoje em dia, são conhecidos diversos tipos de psoríase com diferentes características e com níveis variados de gravidade, podendo ir desde simples lesões descamativas a um quadro clínico agravado, o qual exige atenção hospitalar urgente (Rubin *et al.*, 2006). Contudo, a morfologia básica da lesão psoriática, associada ao prurido e descamação é comum a todos os tipos (Ruiz *et al.*, 2012). Torna-se importante, ainda, realçar que, muitas vezes, as diversas variantes morfológicas podem coexistir num só indivíduo concomitantemente ou até ocorrer uma evolução maior de uma variante para outra mais grave (Carneiro, 2007; Ruiz *et al.*, 2012).

Consoante as características das placas psoriáticas e das zonas corporais onde estas se localizam podem-se considerar seis tipos de psoríase: placa, inversa, gutata, pustular generalizada, pustular palmo-plantar e eritrodérmica.

1.1. Psoríase em placa

A psoríase em placa, ou psoríase vulgar (*Psoriasis vulgaris*) é a mais comum, caracterizada por placas eritematosas e escamas que se desenvolvem de uma forma simétrica. Nesta variante, qualquer parte da pele pode ser afetada. É a variante morfológica mais comum da psoríase e afeta 80% a 90% dos doentes psoriáticos (Flytström, 2012). Inicia-se, na maior parte dos casos, no adulto jovem e/ou no início da infância, embora provavelmente abaixo dos 20% da totalidade dos

casos, com maior incidência de desencadeamento entre os 4 e os 6 anos de idade (Camisa, 2003; Ruiz *et al.*, 2012).

Nesta variante, o processo de formação de pústulas é raro. Na realidade, numa fase inicial, as lesões que aparecem na pele são máculas ou pápulas, cobertas com típicas escamas psoriáticas, apresentando um formato circular (Figura 2). Contudo, se este quadro tender a exacerbar-se através da fusão entre estas simples lesões tornando-se irregulares e, eventualmente, acabam por vir a ocupar uma grande extensão da superfície cutânea (Symmers, 1980). Além das lesões evidentes, a área afetada pode, ainda, tornar-se dolorosa e hemorrágica (National Psoriasis Foundation, 2014). As lesões apresentam formas irregulares, com distribuição tendencialmente simétrica e localizam-se predominantemente nos cotovelos e joelhos, couro cabeludo, região sacral, região umbilical, prega interglútea e zona genital. Estas lesões quando surgem são, em geral, pequenas e na ausência de tratamento imediato, tendem a aumentar e confluem de modo a originar manchas irregulares de grandes dimensões e contornos irregulares que podem cobrir quase a totalidade da superfície corporal (Flytström, 2012).



Figura 2: Lesões típicas de psoríase em placa (adaptado de National Psoriasis Foundation (2014)).

A psoríase ungueal (Figura 3), comumente conhecida por psoríase das unhas, é uma forma clínica desta variante. Ocorre nas unhas, onde estas sofrem um processo de hiperqueratose, levando à discromia (alteração da pigmentação), onicólise (destacamento da unha) e fragmentação (National Psoriasis Foundation, 2014; Pérez *et al.*, 2013).

Outra variante da psoríase em placa é a capilar, a qual incide maioritariamente no couro cabeludo, ultrapassando a linha de implantação do cabelo e atingindo, também, a zona posterior dos pavilhões auriculares (Figura 3) (Chan *et al.*, 2009).



Figura 3: Psoríase ungueal e capilar, respetivamente (adaptado de Chan *et al.* (2009) e Pérez *et al.* (2013)).

1.2. Psoríase inversa

A psoríase inversa ou flexural é uma variante psoriática de difícil diagnóstico e, normalmente não se desenvolve isoladamente, mas sim em conjunto com um quadro clínico de psoríase vulgar. É uma forma particular de psoríase que afeta as pregas cutâneas incluindo axilas, virilhas, umbigo, submamárias e interglúteas. As lesões características da psoríase inversa (Figura 4) são, muitas vezes, eritematosas, maceradas, exsudativas e raramente descamam devido aos níveis elevados de humidade nessas áreas do corpo. As lesões são agravadas pelo suor e pelo atrito e são facilmente vulneráveis a contaminações fúngicas. Estas características permitem diferenciar a psoríase inversa da vulgar (Almeida, 2011; National Psoriasis Foundation, 2014).

O diagnóstico diferencial com dermatite seborreica é difícil. A história clínica, eventuais lesões de psoríase noutras zonas e a histopatologia podem ser

esclarecedoras no diagnóstico. No entanto, é do conhecimento clínico que esta variante é mais frequente nos doentes VIH- positivos (Almeida, 2011).



Figura 4: Lesões na axila características da psoríase inversa (adaptado de Almeida (2011)).

Assim, as lesões psoriáticas deste tipo de psoríase aparecem nas zonas flexoras, onde a espessura da pele é mais fina, em vez de nos seus lugares habituais (National Psoriasis Foundation, 2014).

1.3. Psoríase gutata

A psoríase gutata é a segunda variante mais frequente desta dermatose, começando normalmente na infância ou adolescência (Flytström, 2012). A aparência clínica da psoríase gutata pode ser comparada com o espalhamento à distância de um balde de água num corpo nu.

Nestes casos, as lesões apresentam um aspeto avermelhado, de pequenas dimensões (aproximadamente 1 cm) e são menos espessas que as da psoríase em placa (National Psoriasis Foundation, 2014). Não obstante, podem aparecer em qualquer parte

corporal, incluindo face e orelhas, distribuídas de forma dispersa, sob a forma de centenas de pontos (Figura 5) (Camisa, 2003). É também sabido, que esta variante pode coexistir na pele em simultâneo com outras variantes psoriáticas (Goldsmith *et al.*, 2003).



Figura 5: Lesões típicas de psoríase guttata (adaptado de National Psoriasis Foundation (2014)).

Uma variante da psoríase guttata é a numular. Esta variante difere da psoríase guttata devido à forma das lesões cutâneas. Neste caso, surgem no indivíduo afetado, placas psoriáticas de forma perfeitamente redonda e de tamanho aproximado ao de uma moeda (Figura 6) (LeoPharma, 2014).



Figura 6: Lesões típicas de psoríase numular (adaptado de LeoPharma (2014)).

1.4. Psoríase pustular

A psoríase pustular apresenta duas formas clínicas que se distinguem pela extensão e intensidade do compromisso cutâneo, além da sua gravidade e comprometimento sistémico. A forma generalizada/disseminada, também designada por psoríase de Von Zumbusch, caracteriza-se pela erupção súbita de lesões eritemato-escamosas e pustulosas disseminadas. A confluência das pústulas dá origem a zonas pustulosas extensas referidas como “lagos” de pus. A infeção pode surgir subitamente em indivíduos com psoríase pré-existente (Flytström, 2012).

A psoríase pustular pode ser considerada como uma das formas mais raras e pouco diagnosticadas a nível clínico, sendo mais frequente aparecer em indivíduos adultos (National Psoriasis Foundation, 2014).

A psoríase pustular divide-se em duas formas clínicas: psoríase pustular generalizada (ou Von Zumbusch) e psoríase pustular localizada (ou palmo-plantar ou psoríase de Baber). A sua diferenciação pode ser feita com base no grau de acometimento cutâneo e/ou sistémico e na severidade e gravidade das lesões (Camisa, 2003; Goldsmith *et al.*, 2003).

De uma forma geral, as lesões associadas a esta variante consistem em pústulas brancas com pus de cariz não infeccioso ou contagioso. Geralmente, a pele localizada em volta destas lesões apresenta-se vermelha. Outro ponto importante é o carácter cíclico que este tipo de lesões pode assumir, em termos do seu aspeto e processo de formação, começando desta forma, com a vermelhidão no local da lesão e evoluído, posteriormente, para pústulas escamosas (Figura 7) (Chaves *et al.*, 2010; National Psoriasis Foundation, 2014).



Figura 7: Lesões típicas de psoríase pustular (adaptado de National Psoriasis Foundation (2014)).

A psoríase pustular generalizada resulta num quadro clínico mais grave, pois a função de barreira da pele encontra-se comprometida, ocorrendo acometimento sistémico e, por conseguinte, necessita de tratamento hospitalar (reidratação do paciente e tratamento com antibióticos) (Chaves *et al.*, 2010; Symmers, 1980). Segundo vários autores (National Psoriasis Foundation, 2014; Symmers, 1980) , este tipo de psoríase caracteriza-se como sendo uma complicação derivada da *psoriasis vulgaris*. As lesões que se manifestam ocupam zonas extensas de pele e têm aspeto vermelho e pustuloso, sendo acompanhadas de dor e sensibilidade local. O seu aparecimento é inesperado e tem evolução rápida. Contudo, o quadro clínico regride em poucos dias (1 a 2 dias) e as pústulas secam. Além das pústulas surgem outros sintomas desde febre, prurido e desidratação a taquicardia, anemia e astenia. Este subtipo pode ser subdividido em *Acrodermatitis continua* e *Impetigo herpetiformis* (National Psoriasis Foundation, 2014).

No caso da psoríase pustular localizada, o comprometimento sistémico não sucede. Este tipo de psoríase é reconhecido pela presença de erupções pustulosas presentes nas palmas das mãos e nas plantas dos pés e é observada predominantemente nas mulheres (Symmers, 1980). Esta forma clínica pode ser subdividida em:

Psoríase com pústulas (psoríase de Schuppener): com aparecimento de pústulas ocasionais sem distribuição particular (Symmers, 1980);

Psoríase pustular palmo-plantar (ou Doença de Barber): está presente nas palmas das mãos e plantas dos pés e começa, geralmente, com uma pápula vermelha, tornando-se depois acastanhada, descamativa e com crosta, e é reconhecida pela sua cronicidade, persistência, tendência recidivante e resistência ao tratamento (National Psoriasis Foundation, 2014).

1.5. Psoríase eritrodérmica

Em termos de incidência é a menos comum das variantes, mas também se caracteriza por apresentar uma elevada gravidade (Camisa, 2003). Na psoríase eritrodérmica existe um acometimento total ou superior a 90% da superfície corporal. Eritema, edema, descamação, espessamento de pele e prurido intenso constituem as manifestações clínicas típicas desta síndrome. Ocasionalmente podem-se desenvolver pústulas como na psoríase pustulosa (Longo *et al.*, 2011).

A psoríase eritrodérmica (Figura 8) tende a afetar a maior parte da superfície corporal e aparece mais frequentemente em indivíduos com casos instáveis de psoríase em placa (National Psoriasis Foundation, 2014). O tipo de lesão característica desta variante tem uma natureza intensamente inflamatória e uma forma muito pouco definida, a qual se encontra disseminada por todo o corpo, exibindo uma cor vermelho vivo e de aspeto extremamente descamativo. Esta descamação implica a queda de porções maiores de pele, ao invés das pequenas escamas como na psoríase em placa. Geralmente são referidos sintomas como prurido e dor intensa, termorregulação corporal fraca, alterações cardiocirculatórias e desregulação do equilíbrio eletrolítico (Longo *et al.*, 2011; National Psoriasis Foundation, 2014; Rodrigo *et al.*, 2010).



Figura 8: Lesões associadas a psoríase eritrodérmica (adaptado de National Psoriasis Foundation (2014)).

Devido à natureza grave desta patologia, o doente deverá procurar atenção hospitalar imediata, uma vez que existe risco de vida associado a tal condição. Um doente a sofrer desta variante em situações agudas apresenta um quadro clínico de desidratação e hipoproteinemia severas; edema dos tornozelos (devido a retenção de fluidos); infecções. Em casos mais extremos, o doente pode contrair pneumonia e insuficiência cardíaca congestiva (National Psoriasis Foundation, 2014).

1.6. Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória, crônica do sistema musculoesquelético associada à psoríase. Esta patologia diferencia-se da artrite reumatoide, tanto a nível radiológico, como serológico (testes negativos para o fator reumatoide) e clínico (Rodrigo *et al.*, 2010; Sampaio-Barros, 2007).

Os sintomas mais comuns são: (1) inflamação e dor nas articulações; (2) entesites (inflamação na zona de inserção no osso dos ligamentos); (3) tenossinovites (inflamação das membranas que cobrem os tendões); (4) dores de costas; (5) conjuntivites; (6) astenia; (7) psoríase ungueal; (8) dor nas articulações durante a noite; (9) rigidez nas mesmas pela manhã; (10) e deformação das articulações (Figura 9) (Radtke *et al.*, 2009; Ruiz *et al.*, 2012).

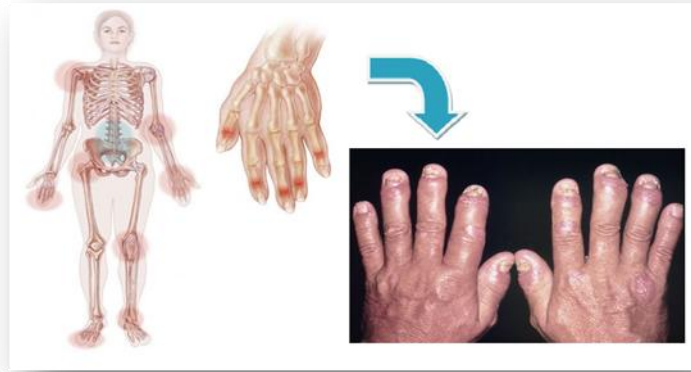


Figura 9: Locais e aspeto visual mais comum da artrite psoriática (adaptado de Johns Hopkins Arthritis Center (2014)).

A patogenia desta doença não se encontra bem compreendida. No entanto, sabe-se que está associada a fatores imunológicos, nos quais os Linfócitos T desempenham um papel ativo (Flytström, 2012; Radtke *et al.*, 2009).

Esta condição afeta cerca de 25% a 34% de todos os indivíduos com psoríase, sendo igualmente incidente em ambos os sexos e manifestando-se preferencialmente entre os 30 e os 55 anos de idade. Geralmente é mais habitual, esta variante surgir cerca de 10 anos após a primeira manifestação de psoríase (75% dos casos). Contudo, existem pacientes nos quais, esta aparece antes da mesma (15% dos casos) ou aquando da mesma (10% dos casos) (Sampaio-Barros, 2007).

Sabe-se ainda, que esta condição está presente em 5% dos indivíduos com psoríase gutata e 15% com psoríase em placa (Ruiz *et al.*, 2012; Symmers, 1980).

CAPÍTULO II: CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS DA PSORÍASE

Tal como já foi referido no capítulo anterior, a patogenia da psoríase é pouco conhecida. Embora os estudos desta doença estejam em constante desenvolvimento, todos os dados bibliográficos apontam para os mesmos estímulos comuns, considerando-os como responsáveis pela ativação do mecanismo responsável pelo desencadeamento da psoríase (Esteves, 2013; Fry e Baker, 2007; Maleszka et al., 2013).

Certamente não existe um único fator capaz de desencadear a psoríase, mas sim uma sequência de eventos que culmina na expressão clínica da doença (Ponzio, 1992). Atualmente é reconhecida uma predisposição genética para a psoríase sendo que a sua manifestação depende de um estímulo exógeno como por exemplo, infeções agudas gerais, vacinações, certos fármacos, estado imunológico do indivíduo, stresse psíquico e fatores de stresse local como os traumatismos repetidos (Carneiro, 2007).

2. 1. Fatores Genéticos

A psoríase é benigna, com predisposição genética, não transmissível, mas necessita de diversos fatores desencadeantes para o seu aparecimento (Esteves, 2013).

Em doenças genéticas complexas, geralmente existem muitos genes envolvidos, muitos deles podem, inclusive, ser interativos. Para além disso, existem alguns casos onde diferentes mutações no mesmo gene podem originar diferentes fenótipos de doença (Carneiro, 2007).

Embora o padrão de herança da psoríase ainda não esteja completamente descoberto, sabe-se que a predisposição genética exerce um papel importante no seu desenvolvimento (Esteves, 2013).

Sabe-se que indivíduos com um histórico familiar, em que ambos os progenitores sejam portadores de psoríase, apresentam uma predisposição de 40% de probabilidade de vir a desenvolver psoríase. No entanto, em casos em que apenas um dos progenitores apresente este diagnóstico clínico, a probabilidade de herança desce para 14%. Por outro lado, à psoríase estão associados alguns antígenos leucocitários (HLA), entre os quais o HLA-Cw6, HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57 e HLA-DR4 e muitos locus de suscetibilidade. Até hoje, foram descobertos 9 *locus* causadores deste efeito, designados por *PSORS* e que se diferenciam uns dos outros pela sua numeração 1 ao 9 (Esteves, 2013).

Segundo os registos bibliográficos, o *locus* com mais impacto no desencadeamento da psoríase é o *PSORS1*, responsável por cerca de 50% da contribuição genética da psoríase que fica posicionado no braço curto do cromossoma 6 (6p21.3) (Carneiro, 2007; Verity *et al.*, 2003).

Neste *locus* existe o alelo HLA-Cw*0602 que codifica a proteína serológica HLA-Cw6, pertencente ao complexo de histocompatibilidade maior. Teoricamente, sabe-se que esta proteína funciona como um auto-antígeno nos doentes psoriáticos, desencadeando uma resposta autoimune (Roberson e Bowcock, 2010). A importância desta proteína reflete-se no fato de pessoas com um fenótipo HLA-Cw6 terem 10 vezes mais risco de desenvolver psoríase (Aggarwal *et al.*, 2006). Além disso, esta proteína está presente em 46% dos indivíduos com psoríase em placa, 73% dos indivíduos com psoríase gutata e que é altamente associada à psoríase tipo I com histórico familiar da doença (Carneiro, 2007; Roberson e Bowcock, 2010).

Apesar da grande importância do alelo HLA-Cw*0602, o *PSORS1* contém, outros alelos relevantes, tais como a corneodesmosina (CDSN), sendo a proteína que intervém no processo de adesão/descamação dos corneócitos). Genes como os do transportador associado com o processamento de antígenos 1 (TAP) que se localiza próximo da sequência do *PSORS1* poderão, do mesmo modo, ser genes de suscetibilidade (Carneiro, 2007).

Se o *PSORS1* é considerado o *locus* com maior impacto na psoríase, autores como Roberson e Bowcock (2010) referem o *PSORS2* como sendo considerado o segundo maior locus determinante de suscetibilidade. Este *locus* está localizado no braço comprido do cromossoma 17 (17q24-q25) e é responsável por regular a sinapse imunológica.

Nos últimos anos, alguns estudos têm sido dedicados a procurar determinantes de suscetibilidade não associados ao complexo de histocompatibilidade maior. Neste âmbito e graças à otimização das técnicas de genotipagem e a redução dos seus custos, foram descobertos vários polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) que podem estar relacionados com a psoríase. Os primeiros SNPs a ser detetados estão associados aos genes das IL-12B e IL-23R (interleucinas) que têm um papel importante na patogenia da psoríase. No gene da IL-12B, localizado no cromossoma 5, foram encontrados os SNPs rs3212227 e rs688769, que demonstraram ter efeitos significativos em termos de suscetibilidade. No mesmo cromossoma está situado o gene da IL-23R, onde foram encontrados os SNPs rs1800925, rs20541 e rs848. Dos referidos SNPs, o rs1800925 é o mais relevante (Li e Begovich, 2009).

Outros SNPs foram encontrados ao nível da codificação de várias outras proteínas. A proteína 3 induzida pelo fator de necrose tumoral alfa (*TNFAIP3*) possui um SNP determinante de suscetibilidade, o rs610604. No gene codificador do fator transdutor de sinal e ativador da transcrição 2 (*STAT2*) foi encontrado o SNP rs2066808. Estes elementos assumem um papel relevante na formação de lesões e estão associados ao HLA-C. Apesar de tudo, mais estudos são necessários para aprofundar estes achados (Li e Begovich, 2009).

2.2. Fatores Imunitários

A pele é composta pela epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é principalmente composta por queratinócitos (células que compõem a camada córnea que protege a pele), melanócitos (células que produzem os pigmentos responsáveis pelo bronzeamento e proteção da pele) e as células de Langherans (que desempenham um papel vital na proteção imunitária e nas extremidades nervosas que estão diretamente ligadas ao sistema nervoso central e que controlam a maioria das funções da pele) (Kumar *et al.*, 2005).

A pele é um importante regulador de água e de sal e apresenta diversos mecanismos imunológicos, muitas vezes desconhecidos. A função imunológica da pele está associada ao contingente de células imunológicas presentes à superfície, tais como, células de Langerhans (imunovigilância no interior da pele) e mastócitos (envolvidos na resposta alérgica). Sabe-se também que os queratinócitos apresentam um papel imunológico importante nomeadamente na produção de citocinas e quimiocinas. Além disso, existem recetores nas células para antigénios linfocíticos cutâneos (permitindo a infiltração dos linfócitos) (Cotran *et al.*, 1996).

A ativação imunitária da psoríase faz-se por intermédio da interação do sistema imunitário inato da pele (queratinócitos e células dendríticas) com o sistema imune adquirido (Linfócitos T) (Sanchez, 2010).

No início deste processo, os queratinócitos da pele são estimulados por diversos fatores externos/ambientais, levando-os a produzir citocinas e outros fatores quimiotáticos. Esta sua propriedade pró-inflamatória permite chamar à pele, neutrófilos e linfócitos T (Esteves, 2013). Ainda, mais especificamente, a síntese de IL-1 e TNF- α (fator de necrose tumoral) durante esta fase, permite ativar as células dendríticas da pele. As células dendríticas têm duas funções: (1) produzir mais moléculas inflamatórias e (2) são células apresentadoras de antigénio (APC). Este ponto vai ser fulcral para formação das lesões psoriáticas (Sanchez, 2010).

No caso dos doentes psoriáticos, o organismo vai apresentar auto-antígenos associados à doença (Esteves, 2013).

Assim sendo, a ativação das células dendríticas é um fator chave em todo este processo inflamatório, pois como são APC, vão-se ligar ao antígeno do complexo de histocompatibilidade maior, deslocando-se para os gânglios linfáticos, onde vão apresentar o auto-antígeno aos linfócitos T. O linfócito T é ativado por estabelecimento de uma ligação entre o seu recetor de membrana e o antígeno (Sanchez, 2010).

Num doente psoriático existem certos tipos de linfócitos T predominantes. Até agora, a maior parte dos relatos científicos incidiam maioritariamente nos linfócitos T CD4+ que produzem citocinas tipo 1 (Th1), como TNF- α , INF- γ (interferão gama) e IL-2. Contudo, mais recentemente, começou-se a falar da presença de um outro tipo de linfócitos, nomeadamente os Th17. Estes são produtores de IL-17, TNF- α , IL-6 e IL-22 (Sanchez, 2010).

Os primeiros linfócitos a ser ativados nesta cadeia são os Th1. No entanto, mediante a produção de vários fatores inflamatórios, estes vão diferenciar-se em linfócitos Th17 (Esteves, 2013). Por outro lado, as células dendríticas e os macrófagos segregam as IL-23 e IL-12 que permitem a proliferação de Th17 e Th1, respetivamente (Esteves, 2013; Sanchez, 2010). Uma vez ativados, os linfócitos T vão migrar para a pele, onde vão interagir no processo inflamatório. A este nível, vão ser segregados vários compostos responsáveis pela patogenia da doença. Os linfócitos Th17 produzem: (1) IL-22 e 6, que estimulam a proliferação dos queratinócitos; (2) e IL-17 que induzem os queratinócitos a produzir proteínas previnem a infeção das lesões (Figura 10) (Roberson e Bowcock, 2010; Sanchez, 2010).

friccionamento nas feridas. Relativamente aos fatores internos, citam-se o stresse emocional, certos fármacos e doenças infecciosas (Fry e Baker, 2007).

No entanto, muitos outros estímulos ambientais estão descritos como fatores desencadeadores da psoríase, tais como, o tabaco, a ingestão de álcool, oscilações do estado emocional de ocorrência repentina (Setty *et al.*, 2007). Na realidade, o stresse e a alteração do sistema nervoso estão associados ao início de um novo ciclo psoriático, apesar de não existir uma relação causa-efeito muito clara. As crises de psoríase muitas vezes coincidem com distúrbios emocionais. Por outro lado, a presença e aspeto físico das lesões de psoríase na pele ou a sua resistência ao tratamento pode promover alterações do humor e da qualidade de vida, com problemas de adaptação social, fragilidade emocional, ansiedade e stresse (Jesus, 2010). Segundo o mesmo autor, estima-se que entre 37 a 68% dos indivíduos afetados desenvolvam lesões pelas razões acima referidas. Num caso de stresse agudo, o sistema nervoso central (SNC) ativa o sistema imunitário por produção de um conjunto de compostos neuroendócrinos. Este cenário induz ao aumento das populações leucocitárias, os quais depositam-se em maiores quantidades nos locais de possíveis agressões (neste caso, pele e gânglios linfáticos de drenagem cutânea).

As variações climáticas também podem integrar este grupo de fatores ambientais. A humidade, o calor e o vento são fatores patogénicos externos frequentemente associados a este problema. Mas o processo pode também originar-se internamente. A maior parte dos doentes refere que o seu quadro clínico melhora nas estações mais quentes e piora nas estações mais frias (Fry e Baker, 2007).

O hábito tabágico e o consumo de álcool também estão descritos como fatores agravantes desta patologia. Segundo Setty *et al.* (2007), num estudo realizado em doentes psoriáticos do género feminino com hábitos tabágicos e que cessem esse hábito, estima-se que possam demorar cerca de 20 anos a reduzir o risco de desenvolver psoríase até ao nível de um indivíduo não fumador. Os fumadores têm maior probabilidade de desenvolver quadros clínicos mais severos de psoríase, uma vez que a nicotina altera uma ampla gama de funções imunológicas do corpo, interagindo

diretamente com as células T e células dendríticas nervosas, bem como indiretamente através de interações cérebro-imunes.

Também existem dados que relacionam o consumo excessivo de álcool com o agravamento da psoríase, uma vez que interfere com os tratamentos, tornando-os menos eficazes. As conclusões em relação ao alcoolismo podem parecer à primeira vista anômalas, uma vez que a etiologia do alcoolismo está frequentemente associada a fatores comportamentais, socioeconômicos e ambientais. No entanto, alguns estudos citam que os fatores genéticos estão associados ao desenvolvimento do alcoolismo, e descrevem uma associação entre o consumo de álcool e de aumento da psoríase (Yin *et al.*, 2013).

Um outro fator causador do desencadeamento da doença, citado por diversos autores é o fenômeno de Koebner, também designado por resposta isomórfica e é um dos mais conhecidos na área da dermatologia. Este fenômeno surge em casos de trauma físico, como tatuagens, danos à superfície da pele ou incisões cirúrgicas. De uma maneira geral, as placas psoriáticas surgem, duas a seis semanas após o trauma, e localizam-se na zona epidérmica onde o trauma ocorreu (Figura 11) (Esteves, 2013; Simonic *et al.*, 2010).



Figura 11: Fenómeno de Koebner numa tatuagem (adaptado de El Periódico de la Farmacia (2014)).

Os microrganismos também podem ser incluídos. De facto, muitos microrganismos podem ser responsáveis pelo desencadeamento da psoríase. Uma das espécies bacterianas mais associadas à mesma é *Streptococcus pyogenes*, relatados tanto em casos crónicos como agudos da doença. Por outro lado, algumas estirpes de *Staphylococcus aureus* foram, igualmente associados às lesões, devido à produção de toxinas que ativam os linfócitos T, ligando-se ao seu recetor pela região variável da cadeia β e enviando-os para a pele, onde se inicia o processo de lesão (Esteves, 2013; Fry e Baker, 2007). Ainda segundo Fry e Baker (2007), fungos *Candida albicans* e *Malassezia*, sendo que este último se aloja em locais glandulares sebáceos, como o escalpe.

A síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV) foi reconhecida em 1981, pela primeira vez como uma nova patologia, devido à associação atípica do sarcoma de Kaposi e pneumonia por *Pneumocystis carinii* em homens. Nestes casos, como a pele fica sujeita a estas doenças há uma promoção, mais uma vez, da psoríase. Segundo Zalla et al. (1992) e Porras et al. (1998), a psoríase afeta cerca de 1,3 a 5% dos pacientes infetados com HIV, sendo frequente nesse segmento da população e considerada sinal de mau prognóstico. Mallon e colaboradores (1998), afirmam existir uma associação da psoríase com HLA-CW6 e CW7 especialmente HLA-CW0602, sendo esta última mais frequente em psoríase associada ao HIV, embora sejam necessários mais estudos científicos que fundamentem esta conclusão.

CAPÍTULO III: IMPACTO DA PSORÍASE NA QUALIDADE DE VIDA

O impacto da psoríase na qualidade de vida do doente é bem conhecido e pode ser significativo, mesmo quando esta doença é impercetível. A psoríase é a dermatose, que mais estudos motivou no domínio da qualidade de vida de um doente (Schmutz, 2003).

A psoríase, para além de estar associada ao prejuízo estético, é muitas vezes um fator marcante a nível social promovendo sentimentos de vergonha e de rejeição social.

Outra dificuldade vivida por estes doentes inclui o esforço individual de cada doente no controlo das lesões cutâneas e nos sintomas associados às mesmas que, na maioria das vezes, são determinantes para a realização das atividades laborais, e contextualização familiar e social. Por outro lado, a localização das lesões, como por exemplo na face, cabeça e mãos é um fator determinante para o bem-estar do doente. Podem ainda existir lesões que conferem desconforto e dor, nomeadamente na planta do pé e órgãos genitais, que influenciam ainda mais a qualidade de vida do doente (Jesus, 2010; Schmutz, 2003).

3.1. Impacto Psicológico

As medidas da gravidade clínica da psoríase podem não refletir a perceção do impacto que a doença exerce na vida quotidiana dos doentes. Tal como foi referido anteriormente, visibilidade e cronicidade das lesões afetam intensamente a autoimagem, a autoestima e a sensação de bem-estar, com reflexos nas atividades diárias, sejam elas profissionais, sociais e afetivas, com claras repercussões financeiras, sociais e psicológicas (Jesus, 2010; Ros *et al.*, 2014).

O aspeto visível das lesões cutâneas características desta doença pode ser condicionante para o doente, uma vez que promove implicações estéticas que

representam um fator limitante para a maioria das atividades diárias. Tal fato, definitivamente causa um impacto negativo a nível psicológico (Ros *et al.*, 2014).

Um dado surpreendente, mas que reflete bem este impacto, foi o resultado de um estudo que demonstrou que a psoríase tem um impacto na qualidade de vida similar ao de doenças sistêmicas, reconhecidas como mais graves, como o cancro, doença cardíaca e depressão (Gomes, 2010).

Os fatores emocionais mais relevantes em doentes psoriáticos são a ansiedade, instabilidade emocional, insegurança, distúrbios familiares, aumento da agressividade e depressão, os quais são aumentados aquando da piora das lesões. Um outro fator interferente no estado psicológico dos portadores da psoríase é a intensa estigmatização que os mesmos sofrem, devido ao desconhecimento da população em geral, o contágio. Estes fatores causam problemas ainda maiores, quer na autoestima, como também promovem o isolamento social e a autorrejeição, que em casos mais críticos pode originar o suicídio (Gomes, 2010).

Para avaliar o impacto psicológico de um doente com psoríase, é usado, frequentemente, um método de diagnóstico designado internacionalmente por *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Este teste é constituído por dez questões que englobam vários aspetos, desde sintomas a atividades diárias e relações interpessoais. No final, a pontuação é traduzida numa escala de 0 a 30, em que de 0 a 1, o impacto na qualidade de vida é mínimo e valores superiores a 11 implicam um acometimento mais severo (Flytström, 2012). Certos estudos realizados anteriormente revelaram que indivíduos com valores elevados de DLQI apresentavam estados psicológicos associados à ansiedade e depressão, com tendências suicidas (Jesus, 2010).

Uma vez que a severidade das lesões cutâneas também influencia o estado emocional do doente, foi criada uma ferramenta capaz de medir o grau de severidade da psoríase: *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Esta determinação consiste em dividir o corpo do doente em 4 áreas distintas (cabeça, tronco, braços e pernas) e a severidade e extensão das lesões, localizadas em cada área, é avaliada numa cotação compreendida entre 0 e 6, sendo posteriormente somadas e apresentadas numa escala

final entre 0 e 72 (Flytström, 2012). Vários estudos que usaram esta escala demonstram que à medida que a psoríase aumentava, também eram potenciados estados de fobia social, tendências depressivas e suicidas (Jesus, 2010; Ros *et al.*, 2014).

Muitas vezes estas condições psicológicas levam o doente a não aderir totalmente às terapêuticas disponíveis e a desenvolver comportamentos de risco, nomeadamente no que diz respeito ao consumo exagerado de álcool (Ros *et al.*, 2014). Por vezes, desenvolvem personalidades hostis, sintomas neuróticos e transtorno distímico, que se caracteriza principalmente pela falta de prazer ou divertimento na vida e pelo constante sentimento de negatividade (Jesus, 2010; Weinberger *et al.*, 2013).

Evidentemente, todos estes fatores acima descritos acarretam situações de stresse na vida do criando-se, assim, um ciclo protagonizado por um *feedback* positivo, no qual o indivíduo entra em stresse causado por ter a doença, o qual por sua vez leva ao aparecimento e/ou exacerbação das lesões (Jesus, 2010).

Quanto à satisfação a nível das suas aspirações pessoais, os doentes revelam que, nalguns casos, existe uma associação entre a patologia e a forma negativa de tomar decisões importantes, o que os impede de alcançar muitos dos seus objetivos de vida. Este facto é particularmente mais marcante em doentes adolescentes, altura em que as tomadas de decisões mais importantes estão relacionadas com o futuro de cada um (Ros *et al.*, 2014).

3.2. Vida Social

No contexto social, os doentes desenvolvem sentimentos de constrangimento, ansiedade e tristeza, devido ao aspeto cutâneo visível das áreas descobertas. Muitos destes sentimentos negativos advêm de uma perceção de discriminação, rejeição e estigmatização que o doente manifesta relativamente à sociedade onde se integra. Este

percurso desencadeia um comportamento de isolamento social e de baixa autoestima (Ros *et al.*, 2014).

Segundo Jesus (2010), num estudo de avaliação a doentes psoriáticos sobre o grau de insatisfação relativamente ao seu aspeto físico, concluiu que 62% dos indivíduos inquiridos assumem ter um elevado grau de insatisfação física. O mesmo autor verificou, ainda no mesmo estudo, que a insatisfação física pessoal promove a um aumento de dificuldade de adaptação psicossocial.

No entanto, 48% dos doentes não são atingidos por esse sentimento opressivo de discriminação e, inclusive, assumem papéis ativos e até mesmo de liderança na sociedade, continuando exercer as suas atividades habituais, mas escondendo as lesões cutâneas com vestuário (Jesus, 2010).

Apesar do elevado impacto psicossocial decorrente do desenvolvimento da doença, a intensidade do prejuízo adaptativo pode variar de acordo com a perceção do individuo. Segundo Choi e Koo (2003) as dificuldades de relacionamento social, ocupacional e financeiro são mais evidentes em indivíduos com faixas etárias compreendidas entres os 18 e 45 anos.

Outros autores referem que na adolescência, os portadores desta doença têm maiores dificuldades em criar e manter relacionamentos de amizade e afetivos. (Ros *et al.*, 2014).

O medo de discriminação ou em muitos casos, o próprio ato em si, advém da crença que psoríase é uma patologia contagiosa (Lin, 2012). Esta falta de conhecimento por parte da população em geral permite aumentar o isolamento do doente, fazendo com que este evite locais públicos, nomeadamente piscinas, praias e ginásios, ou seja, locais que promovam maior exposição do corpo (Choi e Koo, 2003; Ros *et al.*, 2014).

A nível profissional, muitos estudos afirmam que os pacientes psoriáticos apresentam uma redução da sua produtividade profissional (cerca de 15%) em relação a

indivíduos saudáveis, muitas vezes justificados pela necessidade de consultar o médico ou frequentar tratamentos terapêuticos. Estes registos, juntamente com os casos reportados de absentismo ao trabalho devido à doença, implicam elevados custos financeiros às entidades empregadoras (Kimball *et al.*, 2012).

3.3. Vida Familiar

Tal como outras doenças crónicas, a psoríase implica alterações na vida do casal nomeadamente, mais encargos domésticos, disponibilidade para acompanhar o parceiro no tratamento, limitações nos planos de férias e atividades de lazer, limitações nas atividades diárias e alterações ao nível da intimidade com o conjugue (Basra e Finlay, 2007; Ros *et al.*, 2014).

Viver com uma pessoa com psoríase pode ser stressante para, contudo a razão da tensão na família nem sempre é explicitamente identificada. É do conhecimento geral que num agregado familiar todos os membros são direta ou indiretamente afetados, sendo que, o familiar mais próximo do doente ou que está responsável por ajudar com a doença sente um maior impacto no seu dia-a-dia (Ros *et al.*, 2014). Todas as pessoas com esta doença carecem de um grande apoio das suas famílias. Isto é importante, quer para os doentes com lesões cutâneas visíveis e/ou muito extensas, quer para os que sofrem de uma forma menos visível da condição supracitada. Um sentimento de rejeição habitual e natural do doente psoriático pode ser, frequentemente, a razão da sua infelicidade. Por esse motivo, o papel da família é fundamental para aumentar a autoestima do lesado (Kimball *et al.*, 2012).

O aspeto financeiro também poderá estar relacionado com a doença e, conseqüentemente com o doente. Segundo Basra e Finlay (2007), num estudo sobre os vários aspetos do quotidiano dos doentes, recorrendo a escalas psicométricas implementadas sob a forma de questionários, referem que 30% das famílias inquiridas admitiram ter elevados gastos financeiros com medicamentos, consultas médicas e

internamentos. Muitos ainda afirmaram que são obrigados a aumentar a carga horária no trabalho para poderem pagar as despesas que a doença acarreta.

Tal como já foi referido anteriormente, a baixa autoestima associada à psoríase é um fator limitante nas relações conjugais, Para além das atividades familiares em conjunto (férias, atividades lúdicas, entre outras), a nível sexual, o problema é similar. O constrangimento e a evidente negação do seu próprio corpo fazem com que o doente evite contacto íntimo com o parceiro. Segundo Ros et al. (2014), o afastamento entre parceiros interfere significativamente no relacionamento do casal, razão que fundamenta as taxas de divórcios, cada vez mais elevadas.

3.4. Dieta Alimentar

Uma dieta equilibrada é sempre muito importante para qualquer indivíduo, independentemente da sua idade ou sexo. Contudo, se o seu estado de saúde se encontra comprometido, a relevância de uma alimentação adequada assume outros contornos. No caso da psoríase, um estilo de vida saudável pode ajudar a evitar comorbilidades debilitantes. Posto isto, os médicos para além das recomendações habituais (seguir corretamente a medicação, cessar o habito tabágico, etc.) devem introduzir o paciente ao plano alimentar mais adequado ao seu caso e instigar a prática de exercício físico regular. Normalmente, períodos de exercício moderado, 3 vezes por semana, durante 30 minutos revela ser suficiente. No entanto, o ideal será fazer, numa semana, um total de 150 minutos de exercício (Farias *et al.*, 2011).

Tal como já foi referido anteriormente, estes doentes podem apresentar uma baixa produtividade no emprego, e por conseguinte, a sua estabilidade profissional e financeira não é muito elevada. Uma situação económica precária leva indubitavelmente a hábitos alimentares pobres e nutricionalmente desequilibrados, o que exacerbam a sua condição de saúde (Ros *et al.*, 2014).

Contudo, com o evoluir do conhecimento científico ao nível da importância de uma boa alimentação e dos benefícios que esta acarreta para a saúde, os doentes psoriáticos cada vez mais procuram criar alterações na sua dieta de forma a atenuar os sintomas da doença. Este cenário é particularmente relevante, se levarmos em conta as comorbilidades acarretadas pela psoríase como doença crónica, que por si só vão exigir adaptações nutricionais (Debbaneh *et al.*, 2014).

As doenças cardiovasculares e a obesidade estão há já algum tempo associadas à psoríase. Estas patologias exigem uma manutenção recorrendo a uma alimentação regrada e particularmente hipocalórica. Num estudo realizado por Debbaneh e colaboradores (2014), os autores aplicaram uma dieta, com 800-1000 Kcal/ dia, a um grupo de doentes psoriáticos, verificando efeitos benéficos a nível psicológico e de saúde. Esta dieta mostrou-se eficaz, pois reduziu os níveis séricos de citocinas anti-inflamatórias que intervêm no surgimento de lesões.

O uso de suplementos alimentares também tem sido abordado como forma terapêutica. Os constituintes mais importantes são o ácido linoleico (ómega 3), vitamina D, vitamina B12 e o selénio. Segundo os mesmos autores, ácido linoleico apresentou melhores resultados no que se refere à redução das escamas, eritema e duração das lesões. A suplementação oral com vitamina D, por seu lado, também demonstrou alguns resultados medianamente significativos a nível de melhoras clínicas (baixando o PASI). Contudo a sua administração a longo prazo ameaça a desmineralização óssea (Millsop *et al.*, 2014).

No caso da vitamina B₁₂, a administração é intramuscular. Um estudo referiu que injeções de vitamina B₁₂, todos os dias, num período de 10 dias, ajuda a melhorar o estado do doente. Apesar disto, os dados existentes ainda são contraditórios e mais estudos são necessários. O mesmo cenário é estabelecido quanto aos resultados envolvendo a administração oral de selénio (Millsop *et al.*, 2014).

Outra patologia associada a psoríase é a doença celíaca. Esta última é uma enteropatia autoimune causada pela exposição do intestino delgado ao glúten e caracterizada por inflamação local, atrofia das vilosidades intestinais e hiperplasia das

criptas. Alguns testes imunológicos realizados em doentes psoriáticos demonstraram haver uma correlação positiva entre estas duas doenças. Ainda, muitos dos pacientes que marcaram positivamente para a presença de anticorpos para a doença celíaca, não encontraram este diagnóstico corroborado pela execução de biopsias. Assim sendo, estes valores elevados de anticorpos poderão ser sugestivos de hipersensibilidade ao glúten. Para além disto, um estudo verificou que 60% dos pacientes psoriáticos apresentam problemas de má absorção intestinal (Bhatia *et al.*, 2014).

Alguns autores referem que ao testarem o efeito de alguns antigénios do trigo em indivíduos com psoríase, estes desenvolveram facilmente um marcador que induzia o direcionamento dos linfócitos T para a pele. Para resolver estas condições é muito discutido, na literatura, o recurso a uma alimentação sem glúten (Bhatia *et al.*, 2014).

CAPÍTULO IV: EPIDEMIOLOGIA DA PSORÍASE

Os dados epidemiológicos numa população, podem ser descritos através de valores de Prevalência e Incidência. A incidência quantifica o número de novos casos da doença que surgem numa dada população, durante um determinado período de tempo, enquanto, que a prevalência quantifica o número de casos já existentes (Neimann *et al.*, 2006).

A psoríase é uma patologia que afeta cerca de 125 milhões indivíduos em todo o mundo (National Psoriasis Foundation, 2014). A prevalência desta doença é diferente consoante a distribuição geográfica, sendo mais comum em países frios (Chandran e Raychaudhuri, 2010). Assim sendo, estes valores podem variar entre 0,6 e 4,8%, dependendo da localização (Neimann *et al.*, 2006).

Os valores de prevalência mais elevados são encontrados no continente europeu, especialmente nas regiões no Norte. No continente africano, a Norte e a Este, estes valores são semelhantes aos europeus. Por outro lado, as prevalências mais baixas verificam-se nas regiões do Oeste africano e Este asiático. Ainda, na Ásia, estudos revelam que este tipo de patologia é bastante comum no Japão, mas o mesmo não se verifica na China (Coimbra *et al.*, 2012).

Existem locais com populações indígenas, onde não foram até à data documentados casos de psoríase. A título de exemplo podemos citar as populações aborígenes australianas e as populações índias do Norte e Sul da América (Coimbra *et al.*, 2012).

Em Portugal, existem aproximadamente cerca de 250 000 indivíduos diagnosticados com psoríase (Torres *et al.*, 2013).

Em grande medida, esta variação de distribuição poderá ser muito facilmente justificada pelos fatores já apresentados anteriormente, nomeadamente no que diz

respeito à suscetibilidade genética e exposição ambiental (Chandran e Raychaudhuri, 2010).

Os dados epidemiológicos relativos a esta patologia são variáveis consoante fatores como sexo e idade (Chandran e Raychaudhuri, 2010). A idade mais comum para o surgimento da doença é 33 anos, podendo ser mais cedo para o sexo feminino. Sabe-se que 75% da população afetada desenvolveu a sua condição até aos 46 anos (Coimbra *et al.*, 2012). Não obstante, estes dados são difíceis de determinar e pouco fiáveis, pois os estudos presentes têm que se basear na idade do doente aquando do diagnóstico, não levando em conta que o indivíduo poderá já ter desenvolvido esta condição algum tempo antes (Neimann *et al.*, 2006).

Outro aspeto a referir é a diminuição da prevalência em indivíduos mais velhos. Este fato não está bem elucidado, mas poderá ser justificado pela remissão da patologia ou pela taxa de mortalidade associada a outras comorbilidades mais frequentes nos indivíduos de idade mais avançada (Neimann *et al.*, 2006).

Em crianças e adolescentes da Europa, foi reportado que a prevalência é de 0,71% (Parisi *et al.*, 2013).

Por fim, estudos demonstram que a prevalência de manifestação desta condição é, essencialmente, igual em homens e mulheres. (Coimbra *et al.*, 2012). Apesar disto, ainda há alguns estudos que sugerem uma prevalência ligeiramente maior no sexo masculino em idades mais avançadas. (Neimann *et al.*, 2006).

Por outro lado, em termos de incidência, em idades inferiores a 20 anos, existe alguma diferença na variação do número de casos mediante a variável sexo. Assim sendo, as mulheres jovens apresentam uma incidência maior da doença em relação aos homens (43,9 novos casos do sexo feminino em 100,000 pessoas por ano e 37,9 novos casos do sexo masculino em 100,000 pessoas por ano) (Parisi *et al.*, 2013).

CAPÍTULO V: FARMACOTERAPIA

No decorrer da História a Psoríase foi, em muitas situações, confundida com a Lepra. No Século XIX, estas duas patologias foram finalmente diferenciadas. Este fato, tornou possível o surgimento de um conjunto de alternativas terapêuticas específicas para a psoríase, que permitiram um controlo mais eficaz da doença (Cowden e Voorhees, 2008).

Os primeiros tratamentos que surgiram eram bastante perigosos e faziam-se com arsénico e mercúrio. Depois, já no início do Século XX, surgiram terapias que ainda hoje são usadas frequentemente, como a antralina (ou ditranol) e o coaltar. O uso de corticosteroides foi introduzido em 1950 e o metotrexato e a fototerapia com radiação ultravioleta A (UVA) associada ao psolareno nos anos 70. Mais recentemente, nos anos 80 e 90, foram introduzidos no tratamento da psoríase, os retinoides, os análogos da vitamina D, a terapia com radiação ultravioleta B e a ciclosporina. Atualmente, a investigação científica está concentrar-se na Terapia Biológica (Cowden e Voorhees, 2008).

Apesar do número de alternativas para tratamento ser bastante grande, é importante salientar que nenhuma tem efeito curativo. Em termos práticos, o papel do médico é orientar o doente na sua jornada com a psoríase e procurar controlar os seus sinais e sintomas o melhor possível. Os tipos de terapia usados podem ser tópicos, sistémicos ou fototerapia. Estudos revelam que o tratamento tópico é o mais usado, sendo a terapia de primeira linha na manutenção das lesões. No entanto, em casos mais graves, o tratamento tópico deve ser associado à terapêutica sistémica (Carrascosa *et al.*, 2009). Seguidamente, será descrito de uma forma mais pormenorizada todos as formas de tratamento, hoje em dia, existentes.

5.1. Terapia tópica

A via de administração tópica caracteriza-se pela aplicação de uma formulação farmacêutica na superfície corporal para fazer o tratamento de afeções locais. As formas farmacêuticas usadas podem variar de soluções e suspensões, a cremes, pomadas ou geles. Esta aplicação acarreta um determinado número de vantagens de entre as quais, se evita facilmente a metabolização hepática (Moody, 2010).

Os casos para os quais, o uso tópico de fármacos deve ser referenciado envolvem pacientes com lesões localizadas e bem delimitadas, independentemente de estarem a fazer concomitantemente fototerapia e outros tratamentos adicionais (fármacos de uso sistêmico para o tratamento da própria doença ou artrite psoriática) (Pardasani *et al.*, 2000). As *guidelines* normalmente seguidas estão representadas na figura 12.

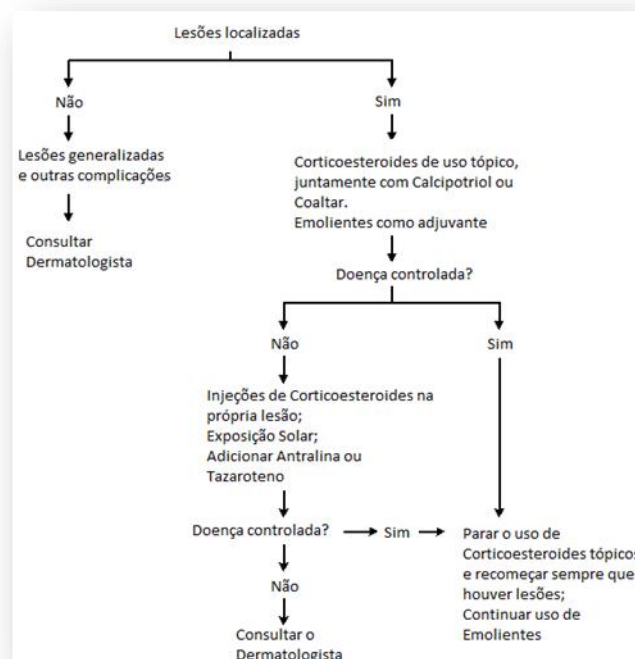


Figura 12: Algoritmo usado para o tratamento tópico da psoríase (adaptado de Pardasani *et al.* (2000)).

Em casos mais específicos pode-se recorrer aos dados incluídos na Tabela 1.

Tabela 1: Tratamento tópico para casos especiais (adaptado de Pardasani et al. (2000)).

LOCAL	PROBLEMA	TRATAMENTO
Escalpe	Local rico em muitos folículos pilosos, não permitindo o uso de pomadas ou cremes.	Uso tópico de corticosteroides ou calcipotriol em solução.
Unhas	A unha bloqueia a absorção de fármacos.	Uso de uma solução com corticosteroide debaixo da unha e tratamento sistémico para situações mais severas.
Genitais	Zona de pele muito sensível e sujeita a atrofia pelo uso de corticosteroides.	Uso tópico de corticosteroide de baixa potência e calcipotriol.
Palmas das mãos e Plantas dos pés	Estrato córneo muito espesso, o que dificulta a absorção.	Uso de corticosteroide de elevada potência. Tratamento sistémico com metotrexato ou acitretina.

Por observação do esquema, podemos ver que a terapia tópica envolve várias vertentes. O uso de emolientes é muito importante, pois uma pele bem hidratada e saudável reage muito melhor aos tratamentos aplicados. Para otimizar a hidratação é aconselhado o uso de formulações mais espessas, que conferem uma hidratação mais completa (Feldman, 1998).

As injeções de corticosteroides na própria lesão são, geralmente, triancinolona que é injetada na derme numa dosagem entre 3 a 10mg/mL. A injeção dura 4 semanas e pode ser necessário repetir o tratamento 1 mês depois (Pardasani *et al.*, 2000). Seguidamente, os fármacos mais usados para tratamento tópico, vão ser abordados com mais pormenor.

5.1.1 Corticosteroides

Estes são os fármacos mais prescritos no tratamento psoríase, devido ao seu eficaz efeito anti-inflamatório, imunossupressor e vasoconstritor (Raddadia *et al.*, 2011). Graças às suas propriedades lipófilas, estes esteroides atravessam facilmente a membrana das células-alvo, indo até ao núcleo, onde se vão ligar a um recetor específico. O complexo corticosteroide-recetor vai interagir com o ácido desoxirribonucleico (ADN), inibindo a síntese de várias moléculas pró-inflamatórias (Figura 13) (Chrousos, 1995; Filho, 2014).

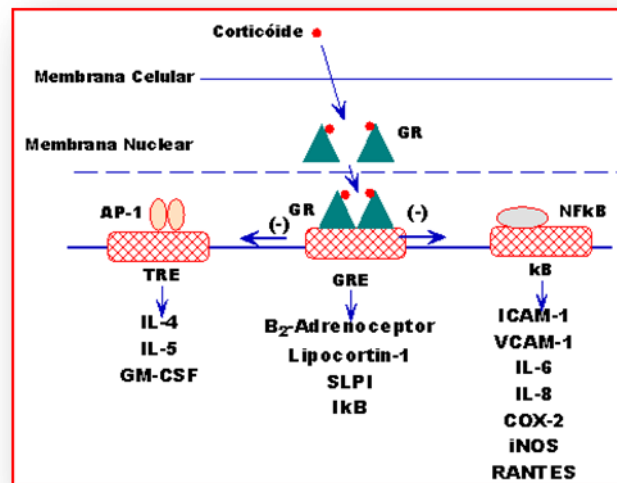


Figura 13: Mecanismo de ação dos corticosteroides (adaptado de Filho (2014)).

Os veículos usados para a sua aplicação dependem vastamente do local onde vão ser usados. Geralmente os cremes são mais facilmente aceites durante o dia, graças à sua consistência, e as pomadas são usadas de noite por serem untuosas (Lebwohl *et al.*, 2005).

Os medicamentos corticosteroides podem ser classificados de acordo com o seu grau de potência (desde fraca até muito elevada (Tabela 2)) e esta vai influenciar as situações para que são usados (Pardasani *et al.*, 2000).

Tabela 2: Classificação dos corticosteroides segundo a sua potência (adaptado de Carrascosa et al. (2009) e Pardasani et al. (2000)).

NÍVEL DE POTÊNCIA	NOME DO FÁRMACO	
<i>Muito Elevada</i>	Dipropionato de Clobetasol a 0,05%	Acetonido de Fluocinolona a 0,2%
	Propionato de Halobetasol a 0,05%	<i>Halometasona</i> a 0,05%
	Diacetato de Diflorasona a 0,05%	
<i>Elevada</i>	Fluocinonida a 0,05%	Dipropionato de Beclometasona a 0,025%
	Halcinonida a 0,05%	Salicilato Beclometasona a 0,025%
	Amcinonide a 0,05 – 0,1%	Budesonida a 0,025%
	Desoximetasona a 0,25%	Valerato de Diflucortolona a 0,05%
	Prednicarbato a 0,25% (gel)	Flucortolona a 0,2%
	Valerato de Betametasona a 0,1%	<i>Flupamesona</i>
	Dipropionato de Betametasona a 0,05%	Aceponato de Metilprednisolona a 0,1%
<i>Média</i>	Valerato de Hidrocortisona a 0,2%	Flurandrenolide a 0,05%
	Propionato Butirato de Hidrocortisona a 0,1%	Furoato de Mometasona a 0,1%
	Prednicarbato a 0,25% (creme)	Butirato de Clobetasona a 0,05%
	Acetonido de Triancinolona a 0,1%	Pivalato de Flumetasona a 0,02%
	Valerato de Betametasona a 0,1%	Acetonido de Fluocinolona a 0,01%
<i>Baixa</i>	Hidrocortisona a 0,5 – 2,5%	Dexametasona a 0,1%
	Desonida a 0,05% (loção, creme ou pomada)	<i>Flucortina</i> a 0,75%

O uso destes compostos deve ser efetuado com alguma contensão, pois apresentam uma quantidade significativa de efeitos secundários. O seu uso em período de tempo prolongado pode causar atrofia cutânea, estrias, erupções acneiformes e

atrasos de crescimento em crianças. Para evitar estas complicações é aconselhado que o seu uso seja limitado ao menor tempo necessário (Billich *et al.*, 2004; Carrascosa *et al.*, 2009; Guimarães *et al.*, 2006). Outros aspetos indesejados são a taxifilaxia e o efeito *rebound*. No caso da taxifilaxia, para contornar a perda de efeito com o tempo, os corticosteroides muito potentes devem ser aplicados 2 vezes por dia durante 2 semanas, e depois o seu uso fica limitado aos fins-de-semana (Lebwohl *et al.*, 2005). Para evitar o *rebound* aconselha-se o uso de corticosteroides de potência fraca e moderadas sempre que possível. Outra alternativa é fazer uma terapia conjugada com outro composto para manter o controlo (ex.: calcipotriol) (Pardasani *et al.*, 2000).

No tratamento com estes fármacos, os compostos de baixa potência são usados nas zonas de pele mais fina e sensível ou onde há risco de oclusão (aumentando a sua potencia). Na prática, o tratamento que se faz inicialmente recorre a corticosteroides de moderada potência, evoluindo depois para uma potência mais elevada se as lesões demonstrarem resistência. Estima-se que as lesões desapareçam num período de 4 semanas de tratamento (Pardasani *et al.*, 2000).

5.1.2. Análogos da vitamina D

Os análogos sintéticos da vitamina D são dos fármacos mais seguros e mais eficazes no tratamento das formas ligeiras e moderadas de psoríase. Neste grupo temos compostos como o calcipotriol (ou calcipotrieno), o calcitriol e o tacalcitol (Prystowsky *et al.*, 1996). O princípio ativo mais vulgarmente usado é o calcipotriol, sendo bastante comum a associação deste fármaco análogo da vitamina D₃ com os corticosteroides (Lebwohl *et al.*, 2005).

A vitamina D é formada na pele por ativação do 7-deidrocolesterol pelos raios UVB. No fígado, por metabolização a nível das mitocôndrias e microssomas, a vitamina D origina o calcifediol ou (25-hidroxicolecalciferol), o qual se converte em calcitriol (ou 1,25-dihidroxicolecalciferol) a nível das mitocôndrias renais (Figura 14) (Mandrile

e Pfirter, 1993). Os análogos da vitamina D vão ligar-se aos recetores nucleares da vitamina D (VDR). Estes recetores existem ao nível dos queratinócitos, logo quando uma formulação tópica com estes análogos é aplicada na pele, a interação com os VDR vai inibir a proliferação celular epidérmica e ter um efeito imunomodulador. O seu efeito é um pouco lento, com resultados visíveis apenas ao fim de no mínimo 6 semanas (Pardasani *et al.*, 2000; Premaor e Furlanetto, 2006).

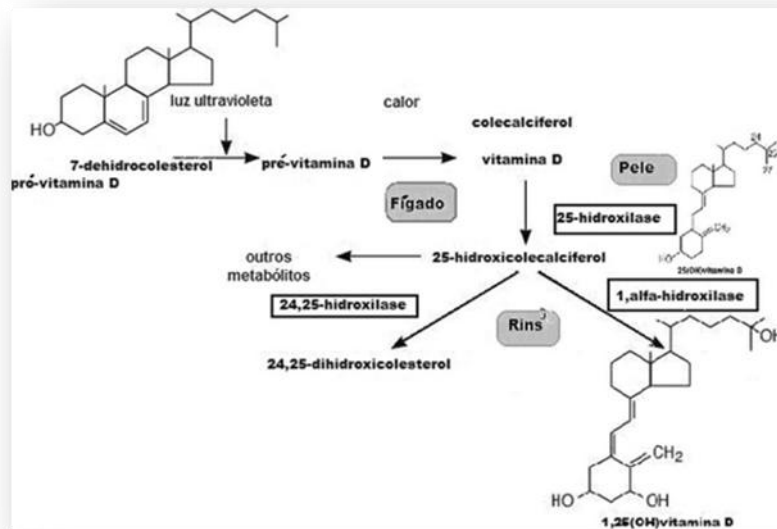


Figura 14: Conversão da vitamina D em calcitriol (adaptado de Premaor e Furlanetto (2006)).

Os efeitos secundários são mais comuns em zonas mais sensíveis do corpo, podendo aparecer alguma irritação. No caso de toxicidade (mais de 120g/semana), o calcipotriol pode causar hipercalcemia (Lebwohl *et al.*, 2005). Pacientes com patologias renais crônicas ou cálculos, que se encontrem a fazer terapêutica com doses elevadas deste composto devem ser sujeitos a monitorização renal regular (Pardasani *et al.*, 2000).

A sequência de tratamento prescrita divide-se em 3 fases: (1) fase inicial: tem uma duração de 4 semanas, durante as quais o calcipotriol e os corticosteroides são aplicados duas vezes ao dia até as placas psoriáticas perderem volume; (2) fase de

transição: uso de calcipotriol duas vezes por dia e corticosteroides apenas no fim-de-semana; (3) fase de manutenção: inicia-se quando as lesões ficam rosadas. Os corticosteroides são suspensos e é aplicado somente o calcipotriol; (4) e suspensão da terapia até que as lesões ressurgam (Pardasani *et al.*, 2000).

A associação mais comum é de 50µg/g de calcipotriol com 0,5mg/g de dipropionato de betametasona. Esta combinação apresenta um efeito sinérgico de melhor tolerabilidade na pele (Raddadia *et al.*, 2011).

Este tratamento pode ser feito em conjunto com fototerapia. Alias, sabe-se que os raios UVB estimulam a produção de vitamina D na pele (Lebwohl *et al.*, 2005). Contudo, Prystowsky *et al.* (2006) afirmam que este tratamento concomitante não apresenta efeito aditivo e que os resultados obtidos são os mesmos tanto quando as duas terapias são usadas em conjunto como em separado.

5.1.3. Antralina (ou ditranol)

A antralina é um produto de referência para o tratamento da psoríase, pois é usado há muito tempo com evidências visíveis dos seus benefícios (Muller, 1997). Apesar disto, o seu uso tem ficado cada vez menos frequente, pois os muitos doentes psoriáticos não apreciam as suas características organolépticas, efeitos irritantes e o fato de deixar manchas no vestuário. Assim sendo, este composto é usado como alternativa terapêutica, caso os tratamentos de eleição sejam ineficazes (Lebwohl *et al.*, 2005; Pardasani *et al.*, 2000). Contudo, os períodos de remissão da doença são mais longos quando usada esta terapia, o que representa uma grande vantagem em relação aos outros tratamentos (Raddadia *et al.*, 2011).

O mecanismo de ação da antralina é complexo, mas parece estar relacionado com a formação de radicais livres que ao interagirem com enzimas e com o ADN provocam um efeito antiproliferativo (Muller *et al.*, 1995).

O regime de tratamento é iniciado com doses pequenas de antralina, as quais vão aumentando com o passar do tempo. O tempo máximo de permanência, deste produto, na pele deve ser de 30 minutos e a aplicação tem que ser realizada com uma luva ou cotonete (Pardasani *et al.*, 2000).

É ainda relevante referir que sendo a antralina muito facilmente oxidável, torna-se muito instável em certos veículos, especialmente em meio aquoso e se estiver exposta à luz. A estabilidade da antralina numa formulação farmacêutica pode ser otimizada recorrendo à adição de ácido salicílico. (Mahrle *et al.*, 1991).

5.1.4. Coaltar

O coaltar, tal como a antralina, é um medicamento amplamente conhecido na terapêutica da psoríase. Contudo, a prática do seu uso em países ocidentais tem sido descontinuado dos últimos anos, devido não só ao odor a naftaleno e às suas propriedades corantes, mas acima de tudo à sua associação ao desenvolvimento de cancro (Pardasani *et al.*, 2000).

Apesar do seu mecanismo de ação não estar bem documentado, calcula-se que este envolva a supressão da síntese de ADN, o que leva à redução da hiperproliferação dos queratinócitos (Raddadia *et al.*, 2011). Outras das suas características são o efeito antimicrobiano e anti-inflamatório. Este fármaco pode ser associado a corticosteroides ou ácido salicílico para obter resultados mais satisfatórios (Paghdal e Schwartz, 2009).

Alguns dos seus efeitos secundários são foliculite, irritação, alergia e erupções acneiformes (Paghdal e Schwartz, 2009).

Na aplicação do coaltar na pele, as lesões com ferida aberta devem ser evitadas. Este produto pode ser aplicado até 4 vezes por dia e deve permanecer na pele por 2 horas. Banhos de imersão são igualmente recomendados. O coaltar é misturado com a

água e o paciente fica submerso durante 15 minutos, uma vez por dia, ou 45 minutos, 2 vezes por semana. Se o tratamento for concomitante com fototerapia, deve ser efetuada a remoção do medicamento da pele e a sessão deve ocorrer entre 2 a 72 horas após a mesma. Relativamente a este tópico, sabe-se que a eficácia do coaltar é máxima quando acompanhada com terapia com luz UVB (Paghdal e Schwartz, 2009; Pardasani *et al.*, 2000).

5.1.5. *Compostos Retinoides*

O tazaroteno está disponível com as dosagens de 0,05 e 0,1% (Lebwohl *et al.*, 2005). Nestas condições, a proliferação celular é normalizada e a inflamação reduzida. Este efeito é atingido por intermédio da interação do tazaroteno com os recetores β e γ do ácido retinoico (Pardasani *et al.*, 2000). Uma propriedade interessante destes compostos é a capacidade de reverter a atrofia cutânea causada pelos corticosteroides. Por este motivo, a associação dos corticosteroides com os retinoides é bastante comum. O tratamento é realizado 2 vezes por dia (Lebwohl *et al.*, 2005).

5.1.6. *Compostos Queratolíticos*

Os compostos queratolíticos pertencem a um grupo terapêutico que permite reduzir as escamas e a hiperqueratose na psoríase. Esta ação faz-se por redução da coesão do estrato córneo, promovendo o processo descamativo (Chiricozzi e Chiment, 2012).

Um destes compostos é o ácido salicílico que é usado em concentrações de 2 a 10%. Nas mãos e nos pés, onde a hiperqueratose é mais severa, podem ser usadas concentrações mais elevadas (Raddadia *et al.*, 2011). Além de queratolítico, o ácido salicílico apresenta capacidade anti-inflamatória. Este anti-inflamatório não esteroide

(AINES) é um inibidor inespecífico da cicloxigenase e impede a formação de moléculas inflamatórias, como as prostaglandinas e os tromboxanos, a partir do ácido araquidónico. O uso exacerbado deste fármaco pode levar à sua absorção sanguínea, gerando efeitos secundários como o salicilismo. O doente passa a apresentar cefaleias, confusão mental, vertigens, náuseas e zumbidos auditivos (Chiricozzi e Chiment, 2012; Fluhr *et al.*, 2008).

Outros compostos queratolíticos poderão ser os α -hidroxiácidos (ácido láctico), o enxofre e a ureia (Chiricozzi e Chiment, 2012).

5.1.7. Inibidores da calcineurina:

Neste grupo destaca-se o tacrolimus e o pimecrolimus. A função dos inibidores da calcineurina é essencialmente imunossupressora, ou seja, bloquear a produção de citocinas inflamatórias (Guimarães *et al.*, 2006; Raddadia *et al.*, 2011).

Apesar de existirem comercialmente sob a forma de gel ou creme, estas formulações não são muito eficazes. Contudo esta propriedade pode ser aumentada através da oclusão local (Raddadia *et al.*, 2011).

5.2. Fototerapia

Na fototerapia são usados dois tipos de radiações ultravioletas: UVA (315-400nm) e UVB (280-315nm). A fototerapia com UVB pode ser efetuada em banda larga ou banda estreita. Os primeiros são realizados com uma periodicidade de 5 vezes por semana e os segundo, de 3 vezes (National Psoriasis Foundation, 2014). Os raios UVB de banda estreita são mais eficazes e estão situados entre os 311 – 313nm. Apesar dos

seus benefícios, este tratamento pode causar, irritação cutânea, fotoenvelhecimento e está associado ao cancro de pele (Lebwohl *et al.*, 2005).

Na fototerapia UVB, o ADN vai absorver a energia fornecida, produzindo dímeros de pirimidina, inibindo a sua síntese, o que impede a replicação dos queratinócitos e proliferação leucocitária (Lebwohl *et al.*, 2005).

A fototerapia com UVA é designada de PUVA. Antes do tratamento, o paciente faz tratamento tópico ou sistémico com um composto fotossensibilizador, o 8-metoxipsoraleno. Algum tempo depois, a exposição à radiação é feita e o composto intercala-se na hélice do ADN, impedindo a hiperproliferação e levando à morte celular dos linfócitos. Alguns estudos afirmam que em termos de eficácia, a PUVA apresenta melhores resultados que os UVB e, também, é muito benéfica em pacientes com artrite psoriática. O tratamento faz-se 2 a 3 vezes por semana (Lapolla *et al.*, 2011; National Psoriasis Foundation, 2014). As desvantagens deste método são o seu efeito fototóxico (que pode ocorrer 48 a 72h depois) e a sua associação a carcinomas de pele (Lapolla *et al.*, 2011).

5.3. Terapia Sistémica

A terapia sistémica da psoríase é usada em casos em que se verifica resistência aos fármacos de aplicação tópica ou quando as lesões estão espalhadas por grandes áreas corporais (Menter *et al.*, 2009). O objetivo desta via de administração é fazer com que o fármaco atinja a corrente sanguínea, espalhando-se por todo o organismo e exercendo de uma forma global a sua finalidade terapêutica (Zempsky, 1998). Vários fármacos foram até hoje usados para este efeito. Os mais prescritos são o metotrexato, a ciclosporina e a acitretina. Muitas vezes, também se pode recorrer ao uso de corticosteroides ao nível sistémico. No entanto, no caso destes falharem, podem ser usadas outras alternativas conhecidas (hidroxiureia, azatioprina, sulfassalazina, 6-tioguanina) (Lebwohl *et al.*, 2005).

5.3.1. Metotrexato

Um dos medicamentos mais antigos e mais usados no tratamento sistêmico da psoríase é o metotrexato. Este composto é um antimetabolito análogo do ácido fólico, que inibe competitivamente a enzima diidrofolato redutase, impedindo assim a redução do ácido diidrofolico a ácido tetraidrofólico. Desta maneira, a síntese de ADN não pode ocorrer (Figura 15). Os efeitos farmacológicos do metotrexato são, então, antiproliferativos, bem como imunossupressores e anti-inflamatórios (Carretero *et al.*, 2010).



Figura 15: Mecanismo de ação do metotrexato (adaptado de Brunton et al. (2012)).

Apesar da sua eficácia, os efeitos secundários desta terapia são inúmeros. Alguns destes são: náuseas, anemia megaloblástica e fibrose hepática. Além disto, está documentada a interação com trimetoprim e as sulfonamidas (Feldman, 1998). Como se vê na Figura 15, o trimetoprim compete com o metotrexato pela enzima diidrofolato redutase e as sulfonamidas inibem a enzima diidropteroato sintetase. Ambos os casos impedem a ação deste fármaco e levam a um aumento da sua biodisponibilidade, podendo produzir toxicidade. No entanto, é importante referir que no ser humano não existe o primeiro passo biossintético referente á ação das sulfonamidas, pois esta etapa ocorre apenas em bactérias (Brunton *et al.*, 2012).

Para iniciar a toma deste medicamento, a sua tolerância é testada em doentes com uma dose de medicamento entre 2,5 a 7,5 mg. Se o indivíduo reagir bem, o tratamento passa a ser de 15mg administrados uma vez por semana. A dose máxima que se pode consumir é de 30mg por semana (Lebwohl *et al.*, 2005).

5.3.2. *Retinoides Orais*

O primeiro composto que surgiu neste grupo foi o etretinato, em 1986, o qual apresenta um longo tempo de semivida e um elevado risco teratogénico. No final dos anos 90, surgiu a acitretina e o etretinato foi, eventualmente, retirado do mercado. Este novo fármaco, apesar de ser um metabolito do etretinato e ser igualmente associado a possibilidades abortivas na gravidez, possui um tempo de semivida mais curto, o que o torna mais seguro. Todas as mulheres em idade fértil medicadas com este fármaco devem ser avisadas dos perigos de engravidar durante o tratamento ou num período de 3 anos após do fim do mesmo (Lebwohl *et al.*, 2005).

Os retinoides são derivados da vitamina A, sendo responsáveis pela modulação da proliferação e diferenciação das células da epiderme e, por isso, ajudam a controlar o *turnover* na psoríase. A ação anti-inflamatória é, também, uma característica destes compostos (Menter *et al.*, 2009). Estes efeitos são atingidos, quando os retinoides se ligam a recetores nucleares próprios. Dois tipos de recetores intervêm neste processo: os recetores do ácido retinoico (RAR) e os recetores do retinoide X (RXR). Para o seu funcionamento, os recetores devem formar dímeros. As unidades RAR encontram-se pareadas com unidades RXR e, estes últimos, podem existir sob a forma de homodímeros (RXR-RXR) ou pareados com outros tipos de recetores (ex.: VDR). Uma vez ligados aos retinoides, vai dar-se a interação com o ADN para a transcrição de proteínas que produzem o efeito terapêutico (Wolverton, 2012).

Os retinoides são particularmente usados em casos das variantes mais graves de psoríase: eritrodérmica e pustular (mais especificamente pustular palmoplantar)

(Feldman, 1998). Além da sua teratogenia, podem surgir outros efeitos indesejáveis tais como perda de cabelo, fissuras nos lábios, descamação palmoplantar, enfraquecimento ungueal, hipercolesterolemia, dislipidemia, pancreatite e dores musculares. A toma concomitante de outros fármacos como a fenitoína, pode conduzir ao aparecimento de interações medicamentosas. Neste caso, a acitretina diminui a ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas (Lebwohl *et al.*, 2005).

Ainda, a ingestão de álcool faz com que a acitretina seja convertida em etretinato (Figura 16). Isto, porque a presença de álcool, a nível do organismo, promove uma esterificação da acitretina convertendo-a no seu precursor (Martins e Arruda, 2004).

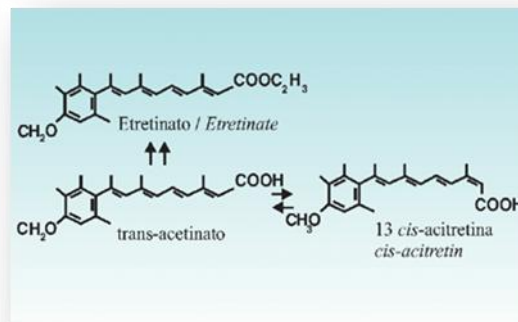


Figura 16: Conversão de acitretina em etretinato (adaptado de Martins e Arruda (2004)).

A dose diária de acitretina varia entre 10 e 50mg (Lebwohl *et al.*, 2005). Este tratamento, se associado a fototerapia (PUVA e UVB) revela uma eficácia superior. Neste caso, podem surgir duas alternativas: a fototerapia é iniciada, seguida de administração de retinoides um pouco mais tarde, ou dá-se início às duas terapias em simultâneo (Feldman, 1998).

5.3.3. Ciclosporina

A ciclosporina é um imunossupressor que deve o seu efeito por inibição da calcineurina (tal como o tacrolimus). Numa situação normal, a proteína citoplasmática calcineurina, seria ativada por um mecanismo cálcio-dependente que inclui a sua ligação a imunofilinas. Esta etapa é seguida pela ativação do fator nuclear de células T ativado (NFAT), que vai até ao núcleo e promove a transcrição de várias citocinas (Figura 17A) (Castro, 2006). No entanto, se a ciclosporina se ligar à ciclofilina, vai dar-se a formação de um complexo que inibe a calcineurina, bloqueando a cadeia de transdução de sinal que leva a ativação dos linfócitos T (Figura 17B) (Menter *et al.*, 2009).

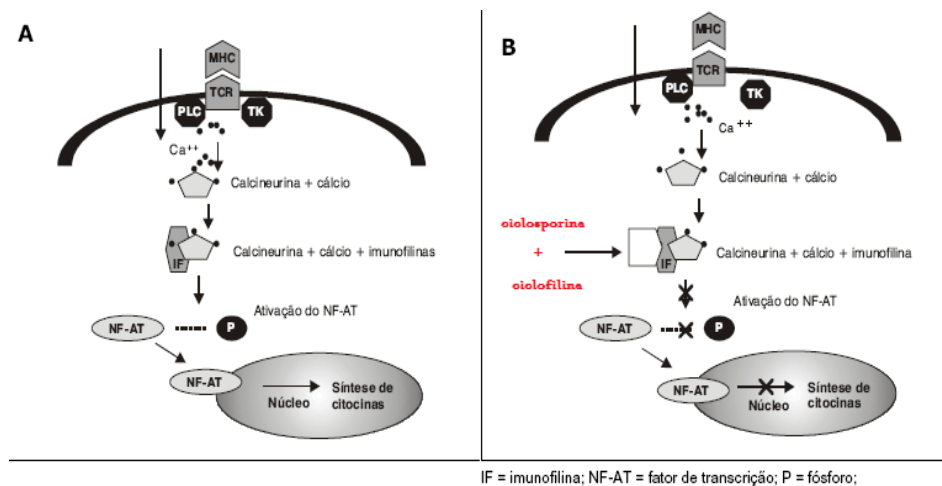


Figura 17: Mecanismo de ação da ciclosporina (adaptado de Castro (2006)).

A dose eficaz de ciclosporina é de 5 mg/kg por dia (Lebwohl *et al.*, 2005). Quando a doença se encontrar controlada, deve ser administrada uma dose de manutenção (3mg/kg/dia), pois a paragem brusca do tratamento pode gerar o ressurgimento das lesões (Feldman, 1998).

Os efeitos secundários mais comuns são a nefrotoxicidade, hipertensão, hipercalcemia, hiperuricemia, parestesias, hipertricose, linfoma, Síndrome de Kaposi, entre outros (Feldman, 1998; Lebwohl *et al.*, 2005).

A ciclosporina é um fármaco altamente metabolizado pelo citocromo P450. Numa primeira fase, este composto sofre metabolização intestinal, continuando este processo posteriormente no fígado. Fármacos que interajam com o citocromo P450, geralmente, vão induzir um aumento da biodisponibilidade da ciclosporina. Nesta lista temos, por exemplo, os contraceptivos orais que provocam a inibição do citocromo P450. Por outro lado, fármacos como o fenobarbital, provocam o efeito oposto (Feldman, 1998). No caso do fenobarbital, esta redução da biodisponibilidade dá-se por um incremento da atividade enzimática do citocromo P450, pois este fármaco promove um aumento da sua síntese (Garcia *et al.*, 2004).

5.3.4. *Terapias Biológicas*

Nos últimos anos, surgiram no panorama farmacológico de tratamento da psoríase, alguns compostos que permitem atuar diretamente em elementos envolvidos no desenvolvimento das lesões psoriáticas (Menter *et al.*, 2009). Deste grupo constam anticorpos monoclonais, proteínas de fusão e citoquinas recombinantes (Ara *et al.*, 2011). Na Tabela 3 encontram-se reunidos os fármacos desta classe atualmente usados na terapêutica, bem como o respetivo mecanismo de ação.

Tabela 3: Fármacos usados em terapia biológica e o seu mecanismo de ação (adaptado de Menter et al. (2009)).

Nome	Mecanismo de ação	Observações
Alefacept	Liga-se ao CD2, impedindo a ativação de linfócitos T.	Psoríase moderada a grave.
Efalizumab	Liga-se ao CD11, impedindo a ativação de linfócitos T e migração para a pele.	Dose inicial recomendada de 0,7 mg/kg, seguida de uma dose de manutenção; semanal de 1 mg/kg; Psoríase moderada a grave; Retirado do mercado.
Ustekinumab	Afinidade para a subunidade p40 da IL-12 e IL-23.	-----
Adalimumab		Dose subcutânea de 80mg na primeira semana e dose de manutenção de 40mg; Psoríase Severa.
Infliximab	Inibe o TNF- α .	5,0mg/Kg
Golimumab		-----
Etanercept		Primeira semana: 50mg, 2vezes por semana; Manutenção: 50mg, 1 vez por semana.

O problema associado a estes fármacos é o seu elevado custo e a falta de evidências científicas da sua maior eficácia face aos tratamentos tradicionais (Puig, 2014). Tendo em conta que o alvo destas moléculas é o sistema imunitário, antes de se iniciar terapia biologia é necessário ter alguns cuidados em atenção. O médico deve executar uma bateria de testes que incluam a função hepática, hemograma completo e presença de infeções (hepatite, tuberculose,...). A vacinação do paciente deve estar, igualmente em ordem. A verificação destes dados deve ser feita periodicamente, após início da terapia para detetar anomalias (Menter *et al.*, 2009).

5.4. Aspetos da Farmacoterapia

A psoríase pode ter diferentes graus de gravidade, variando de leve a severa, consoante a área de superfície afetada e envolvimento de regiões específicas (mãos, pés, face e genitais). Assim sendo, um grau leve implicaria menos de 5% de superfície corporal acometida, moderado entre 5 a 10% e severo, uma área superior a 10% (Menter *et al.*, 2009).

As opções de tratamento escolhidas pelo médico devem adequar-se ao nível de gravidade da doença e às necessidades do doente (Menter *et al.*, 2009).

Nos casos de psoríase leve a moderada, a terapia tópica é o tratamento mais comum. Muitas vezes como adjuvante, o doente é submetido a fototerapia. No caso de uma condição severa, o médico recorre à terapêutica sistémica. O tratamento tópico em simultâneo é necessário. Além de todas estas questões, o doente deve ser aconselhado a evitar os estímulos que desencadeiam a doença e a fazer alterações positivas no seu estilo de vida (Qu *et al.*, 2014).

CAPÍTULO VI: PSORÍASE *VERSUS* CANCRO

Ao longo deste trabalho tem sido referida a associação entre a psoríase e um vasto conjunto específico de comorbilidades, tais como doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, depressão, obesidade e cancro (Chen *et al.*, 2011).

Os desafios que a Oncologia enfrenta atualmente e na próxima década irão marcar profundamente a sociedade. A investigação constante, numa área de intervenção tão importante como o cancro é, inquestionavelmente, necessária. Cada vez se sabe mais sobre as suas causas, sobre a forma como se desenvolve e progride. Estão, também, a ser estudadas novas formas de o prevenir, detetar e tratar, tendo sempre em atenção a melhoria da qualidade de vida das pessoas com cancro, durante e após o tratamento. Na União Europeia, a previsão para o surgimento de novos casos de cancro, segundo um estudo realizado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) é de 13,7% para a população europeia e, para Portugal as previsões apontam para um acréscimo de 12,6%. Por outro lado, a sobrevivência dos doentes com cancro tem vindo a aumentar graças a múltiplos fatores, entre os quais o desenvolvimento científico e dedicação e empenho por parte dos profissionais de saúde (Beyaert *et al.*, 2013; Direção Geral de Saúde, 2013; Patel *et al.*, 2009).

Atualmente, o cancro é caracterizado como uma doença de futuro que, para além duma perspetiva clínica multidisciplinar, reclama uma abordagem política e social concertada, que se estende para além das estruturas da saúde (Naldi, 2010; Pouplard *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de cancro a partir de um quadro clínico psoriático é ainda um assunto controverso, mas debatido e estudado pela comunidade científica. São muitos os estudos desenvolvidos que visam encontrar uma relação direta entre a psoríase e o cancro, muitos deles incidindo nos diferentes tipos de carcinomas e nas suas associações com o aparecimento ou agravamento das lesões psoriáticas, nomeadamente quando estas estão sujeitas a tratamento (Lan *et al.*, 2012).

O cancro não mais do que um crescimento descontrolado e anormal de células no organismo que pode ocorrer em qualquer parte do corpo, formando ou não invasão tecidual ou metástases (World Health Organization, 2014). As teorias desenvolvidas até hoje para justificar o aparecimento de cancro em doentes psoriáticos são diversas, no entanto, todas elas assentam no mesmo princípio, ou seja, devido ao facto da psoríase tratar-se de uma patologia crónica e autoimune (Smedby *et al.*, 2006).

Num processo inflamatório, são libertados muitos compostos pró-inflamatórios como citocinas, fatores de crescimento, péptidos quimiotáticos e prostaglandinas. Muitos destes elementos, quando atingem um ponto de desregulação, apresentam uma capacidade oncogénica bem marcada. Uma destas moléculas é o TNF- α , citocina envolvida em inflamações sistémicas. O TNF- α causa a morte apoptótica da célula, proliferação celular, diferenciação e inflamação, exercendo um papel de “combate” em tumores e replicações virais. Por isso, poder-se-á afirmar que o TNF- α apresenta um papel fulcral no aparecimento de placas psoriáticas. A capacidade oncogénica do TNF- α foi comprovada num estudo realizado em ratos que desenvolveram carcinoma hepatocelular (Nickoloff *et al.*, 2005). Segundo Beyaert *et al.* (2013) o TNF- α , a IL-1 e a IL-6, quando produzidos por linfócitos, num ambiente tumoral, têm tendência a aumentar a sobrevivência e proliferação das células malignas.

Na ligação entre inflamação e cancro existe, também, alguma importância dada ao fator nuclear kappa B (NF- κ B), complexo proteico que desempenha funções como fator de transcrição. O NF- κ B pode ser encontrado em quase todos os tipos de células animais e está diretamente envolvido na resposta celular face a certos estímulos, tais como, stresse, citocinas, radicais livres, radiação ultravioleta, oxidação de LDL e antigénios virais e bacterianos (Gilmore *et al.*, 2002). Também desempenha um papel fundamental na regulação da resposta imunitária aos processos infecciosos. Consistente com este papel biológico, a incorreta regulação de NF- κ B tem sido associada a muitas patologias, entre elas, cancro, doenças inflamatórias e autoimunes (Beyaert *et al.*, 2013).

Numa teoria defendida por Nickoloff *et al.* (2005), o autor sugere que no processo inflamatório crónico e de reparação tecidual são formados produtos que provocam eventos pró-oncogénicos. Não obstante, o mesmo defende que neste

processo, são originadas outras moléculas com efeitos de supressão das vias oncogénicas. Este estudo parece justificar o fato de nem todos os casos de psoríase (tipos e graus de severidade) originam quadros carcinogénicos.

Algumas das moléculas que podem ter essa capacidade de supressão é o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) ou as β -defensinas, sendo que estas últimas têm uma função de inibir agentes patogénicos desencadeadores de processos infecciosos, exacerbando o potencial tumoral (Nickoloff *et al.*, 2005).

Apesar de tudo o que foi anteriormente referido e, na constante procura de dados que justifiquem a relação entre psoríase e o cancro, torna-se ainda importante realçar que, a um nível mais básico, a inflamação poderá causar danos nos ácidos nucleicos dos queratinócitos e as mutações, por seu lado, quando significativas, originam o aparecimento de neoplasias (Beyaert *et al.*, 2013).

A teoria anteriormente descrita é, por si só, um modelo que procura justificar como a patologia seria causadora de cancro sem interferência de agentes externos. Contudo, segundo Smedby *et al.* (2006) estas teorias não passam de meras suposições, tornando-se necessário mais estudos e resultados com suporte científico.

Por outro lado, alguns autores relacionam as terapias usadas para tratar a psoríase como causas do aparecimento de tumores. Já é sabido que a ciclosporina, o metotrexato, os agentes biológicos e a fototerapia estão ligados a tal conceito. A questão colocada é se os cancros causados nos doentes psoriáticos sejam consequências da medicação usada para o tratamento da psoríase, ou pela doença em si. A exposição das moléculas inflamatórias e do ADN, a estes elementos poderá acarretar um ambiente propício para a carcinogénese (Naldi, 2010; Nickoloff *et al.*, 2005).

Alguns estudos consultados parecem sugerir que as condições severas de psoríase estão mais facilmente propensas a cancro que os casos mais moderados, pois é nestas situações que os fármacos de uso sistémico são usados na terapêutica (Chen *et al.*, 2011). Por conseguinte, estes doentes estão mais frequentemente expostos a

compostos carcinogénicos. Esta inferência parece, no entanto precisar de mais estudos, apesar dos já existentes, que a suportem (Lan *et al.*, 2012).

Por exemplo, num estudo realizado a um grupo de 3696 doentes psoriáticos, os quais foram acompanhados durante uma década, os resultados revelaram o aparecimento de diferentes tipos de cancro. Os tipos de cancro com maior incidência foram os da bexiga, fígado e cólon. Ainda, no mesmo grupo estudado, os indivíduos mais jovens do sexo masculino apresentaram neoplasias da bexiga, fígado e linfoma, enquanto no género feminino apenas foram visualizados alguns casos de neoplasias do cólon e reto (Chen *et al.*, 2011).

Num outro estudo os autores verificaram uma forte associação entre a psoríase e o linfoma e o cancro de pele não-melanoma. (Lee *et al.*, 2012).

Tendo em conta estes resultados, é possível concluir que o número de cancros presentes em doentes psoriáticos é muito variado. Contudo, pelos estudos acima referidos, os autores parecem ter dados concordantes, nomeadamente no que se refere aos linfomas e ao cancro de pele não-melanoma como carcinomas com uma maior associação à psoríase (Chen *et al.*, 2011; Gelfand *et al.*, 2006b; Richard *et al.*, 2013). Richard *et al.* (2013) ainda referem a existência de uma associação mediana com cancros do esófago, fígado e bexiga.

Pela diversidade de carcinomas acima referidos, tornar-se-á necessário descrever os mesmos.

6.1. Linfoma

Os linfomas são neoplasias hematológicas que formam um grupo amplo de entidades malignas que podem apresentar padrão histológico e comportamento clínico diferenciado, constituindo-se muitas vezes num desafio para o clínico. A título mais genérico, poder-se-á definir os linfomas como neoplasias do sistema imunitário que têm origem nos linfócitos, afetando os tecidos linfóides através do desenvolvimento de massas tumorais (Aleman *et al.*, 2003).

Estes tumores aparecem particularmente nos nódulos linfáticos. Em situações normais, o aumento dos gânglios linfáticos resulta do aumento e da proliferação de células retículo-endoteliais, promovendo a multiplicação de linfócitos. No entanto, nos linfomas, é a própria estrutura ganglionar que é destruída por células malignas (Kumar *et al.*, 2005; Machado *et al.*, 2004).

Os linfomas dividem-se em dois tipos: linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin. Os linfomas de Hodgkin caracterizam-se pela presença de células linfóides gigantes (células Reed-Sternberg), inseridas num contexto inflamatório característico, constituído por estroma, linfócitos, histiócitos, eosinófilos e monócitos. Normalmente este tipo de linfoma ocorre em tecido ganglionar, como medula óssea, osso e pulmão (Kumar *et al.*, 2005; Machado *et al.*, 2004).

Os linfomas não-Hodgkin são um grupo heterogéneo de doenças malignas clonais que resultam de mutação(s) somática(s) na célula linfóide progenitora. De uma forma resumida, neste tipo de linfoma ocorre uma expansão monoclonal de linfócitos B ou T malignos (World Health Organization, 2014).

Durante as duas últimas décadas, a incidência de linfomas tem vindo a aumentar e a incidência de linfomas extranodais (não-Hodgkin) aumentou mais que a de linfomas nodais (Hodgkin) (Muller *et al.*, 2005). Dados bibliográficos reportam percentagens muito elevadas deste tipo de linfoma. Por exemplo, verificou-se um aumento de 244% nos linfomas do sistema nervoso central e de 130% no linfoma do olho (López-Guillermo *et al.*, 2005; Zucca *et al.*, 1997) .

Existe uma grande variação nas taxas de frequências de linfomas não-Hodgkin em diferentes países. Foram observados 52% no Kuwait, Itália (48%), Líbano (44%), França (42%), Holanda (41%), Dinamarca (37%) e Israel (36%). Em menor percentagens registaram-se 27% no Canadá, 24% USA e 25% no Reino Unido (Muller *et al.*, 2005).

Ainda segundo Zucca *et al.* (1997) o aumento da incidência de linfomas não-Hodgkin a nível mundial deve-se a infeções virais, tratamentos com imunossuppressores e fatores ambientais, incluindo a exposição a pesticidas e solventes.

No entanto, e associando este tipo de cancro com o tema deste trabalho, poder-se-á dizer que, o linfoma é sem dúvida um dos tipos de carcinoma mais associados com a psoríase (Gelfand *et al.*, 2006b). Os sintomas causados pelos linfomas muitas vezes são inexistentes, fazendo o seu diagnóstico inicial um pouco complicado. No entanto, os sintomas mais comuns podem facilmente ser confundidos com estados gripais, pois o doente apresenta tosse, febre, dispneia, fadiga, perda de apetite e suores noturnos. Esplenomegalia, perda de peso, dor e inchaço dos gânglios cervicais, axilares e inguinais podem igualmente fazer parte da sintomatologia. O diagnóstico deve ser finalizado com uma biopsia ao local afetado (Dauden *et al.*, 2012).

Tal como já foi referido, a bibliografia descreve uma associação forte entre psoríase e este tipo de tumores (Gelfand *et al.*, 2006b). Tanto o desenvolvimento de linfomas Hodgkin, como não-Hodgkin parece estar implicado. Contudo, uma ênfase especial é dada ao subtipo não-Hodgkin, em particular aos Linfomas das células T situados na pele (Richard *et al.*, 2013).

Relativamente ao linfoma Hodgkin, estudos revelam que este parece manifestar mais frequentemente em indivíduos do género masculino e em cujas famílias apresentavam histórico de psoríase (Maleszka *et al.*, 2013). Noutro estudo realizado em 2006, verificou-se a associação desta doença com Linfoma Não-Hodgkin associado as Células T, corroborando a restante literatura. Constatou-se também, uma presença significativa de Linfomas de Hodgkin que se demonstrou independente da gravidade da doença (Gelfand *et al.*, 2006b).

A ponte entre o desenvolvimento destas patologias e a psoríase parece ser justificada pela ativação contínua do sistema imunitário (Dauden *et al.*, 2012). Apesar disto, a bibliografia parece referir, também, que certas terapias associadas ao tratamento da psoríase estão implicadas no desenvolvimento de linfomas (Chen *et al.*, 2011).

O metotrexato e a ciclosporina são dois fármacos que surgem como elementos causadores de linfomas (Chen *et al.*, 2011). Nestes casos, os pacientes devem interromper a terapia com estes medicamentos e iniciar o tratamento quimioterápico, se o tumor não entrar em remissão. Doentes que foram tratados com ciclosporina vieram a demonstrar remissão do linfoma nestas situações (Dauden *et al.*, 2012). Relativamente aos agentes biológicos, tendo em conta o seu mecanismo de ação e a patogenia dos linfomas, existe hoje em dia, alguma preocupação que estes venham a ser mais uma causa para a malignidade tumoral (Gelfand *et al.*, 2006b). Por outro lado, num estudo realizado em 248 doentes tratados com metotrexato e PUVA, constatou-se que ao final de 36 meses a incidência de linfomas havia aumentado 4 vezes (Naldi, 2010).

6.2. Cancro de Pele

Tal como já vimos no capítulo II, a pele é um órgão muito importante para a regulação e proteção do organismo, sendo constituída por vários tipos de células. Este órgão é estratificado em 3 camadas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme possui vários estratos, sendo estes: basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo (Cotran *et al.*, 1996). O cancro da pele é uma patologia que surge devido a uma desregulação do crescimento celular nestes locais, o que leva a uma hiperproliferação de células malignas que podem invadir os tecidos adjacentes. Existem vários tipos de cancro de pele, cuja classificação vai depender do tipo de células ou camada da pele onde este se forma (Robbins *et al.*, 2004).

Uma das principais causas para o cancro da pele é a radiação UV proveniente da exposição solar. Por isso mesmo, a pigmentação da pele é um elemento responsável pela fotoproteção individual, adquirindo um papel de excelência na prevenção de carcinomas cutâneos. Indivíduos cuja pele apresente uma pigmentação mais escura, devido a possuírem uma maior quantidade de melanina, têm um grau de proteção mais elevado contra a exposição UV e, conseqüentemente, menor probabilidade de desenvolver cancro de pele (Juzeniene *et al.*, 2014). Os cancros na pele são classificados em melanoma e não-melanoma. Este último, por seu lado, apresenta diferentes tipos de diferenciação histológica e subdivide-se em carcinoma basocelular e carcinoma epidermoide (ou das células escamosas) (Kumar *et al.*, 2005; Otley, 2001).

O melanoma é o tipo de cancro mais letal, caracterizado por uma desregulação do crescimento dos melanócitos numa determinada área de pele. Além desta hiperproliferação, verifica-se uma hiperpigmentação resultante de uma produção descontrolada de melanina (Kumar *et al.*, 2005; World Health Organization, 2014). Em termos clínicos, os principais sinais a ter em atenção como indicadores deste tipo de tumor são a sua assimetria e irregularidade das bordas, alteração de cor e diâmetro superior a 6mm (Chummun e McLean, 2014).

Os carcinomas basocelular e epidermoide consistem numa hiperproliferação das células da pele a nível da camada basal e células escamosas, respetivamente. Estes tumores apresentam descamação, zonas ruborizadas e feridas abertas. O resultado final para o doente é a excisão cirúrgica (World Health Organization, 2014). Os locais mais comuns para surgirem este tipo de tumores são a face, pescoço, escalpe, ombros e costas (Robbins *et al.*, 2004).

Os cancros de pele não-melanoma são os mais comuns e incidentes no mundo, em particular os carcinomas basocelulares. Até à data, os dados epidemiológicos referentes aos Estados Unidos, revelam que o carcinoma basocelular está presente em 2204 indivíduos do género masculino e em menor incidência no género feminino (1544) por cada 100 000 pessoas. O carcinoma epidermoide, por seu lado, está presente em 592 indivíduos do sexo masculino e 361 indivíduos do sexo feminino por cada 100 000 pessoas (Juzeniene *et al.*, 2014). Outros dados, publicados recentemente, indicam que

20% dos indivíduos americanos caucasianos têm maior probabilidade de desenvolver cancro de pele não-melanoma em idades inferiores a 70 anos (Wysonga *et al.*, 2014). O melanoma tem uma incidência de 0,7 indivíduos de etnia negra e 19,9 indivíduos caucasianos afetados por cada 100 000 pessoas (Juzeniene *et al.*, 2014).

Na questão de associação a este tipo de cancros com a psoríase, a bibliografia ressalva a existência de uma correlação significativa, em particular com o cancro de pele não-melanoma. Num estudo levado a cabo por Lee *et al.* (2012) foi verificado que a incidência de cancro de pele não-melanoma em doentes psoriáticos aumentava com a idade, sendo mais comum em mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 59 anos. Além disso, os doentes com condições de psoríase mais severa apresentam maior potencial para o desenvolvimento de cancro. Ainda, comparando os pacientes com uma condição mais moderada e que nunca receberam terapia sistémica com o grupo controlo, constatou-se que a probabilidade de desenvolver este tipo de cancro era bastante mais elevada (Lee *et al.*, 2012).

Richard *et al.* (2013) afirmam que dos dois subtipos de cancro de pele não-melanoma, o carcinoma epidermoide apresenta uma relação mais forte com a psoríase. Uma vez que o carcinoma epidermoide é uma patologia bastante agressiva, estes dados revelam um prognóstico um pouco negativo para indivíduos psoriáticos.

Tal como já foi referido, o desenvolvimento de cancro de pele é muito comumente causado por radiações UV. Não será por isso de estranhar que a fototerapia seja um elemento de importância no desenvolvimento de cancro (Chen *et al.*, 2011; Lindelof *et al.*, 1999). Num estudo realizado com PUVA, verificou-se que o risco de desenvolver Cancro de Pele Não-Melanoma era 10 vezes maior que no grupo controlo. Este risco pareceu aumentar para 20 vezes após o limiar das 200 sessões de fototerapia (Hannuksela-Svahn *et al.*, 1999). Por outro lado, quando o paciente está a ser tratado com PUVA e outros agentes de terapia oral, o risco de carcinogénese aumenta 2 a 3 vezes mais (Paul e Gourraud, 2009). Ainda, para a fototerapia com UVB, estima-se que o número de casos causados devido á sua exposição será menos de 2% por ano (Naldi, 2010).

Por fim, a associação entre cancro de pele e os fármacos usados na terapia da psoríase também está descrita na bibliografia. Esta relação é particularmente verdadeira para o metotrexato, ciclosporina e agentes de terapia biológica. O metotrexato e a ciclosporina, mais uma vez devem ser apontados como elementos a ter em atenção. O metotrexato ser responsável por dobrar o risco para o desenvolvimento de carcinoma epidermoide. A ciclosporina parece aumentar este risco 6 vezes. No caso dos agentes biológicos, num estudo levado a cabo com 618 doentes tratados com etanercept, infliximab, e adalimumab, detetaram-se 23 tumores, dos quais 14 eram cancro de pele não-melanoma (Naldi, 2010).

6.3. Outros cancros

Segundo, Richard et al. (2013) existe uma associação moderada entre a psoríase e os cancros do esófago, fígado e bexiga. Os dados científicos que estabelecem uma relação de causalidade para este fato, parecem estar ainda insuficientes na bibliografia atual. Assim sendo, mais estudos serão necessários para aprofundar esta questão.

6.3.1. Cancro hepático

O fígado é o segundo maior órgão do organismo e desempenha várias funções vitais, como metabolização de fármacos, intervenção no processo digestivo, controlo de processos metabólicos, etc. Este órgão está dividido em 4 lóbulos (esquerdo, direito, caudado e quadrado) e tem anexado a si, a vesícula biliar. Em termos do parênquima hepático, a unidade básica é o hepatócito. Estas células agrupam-se em unidades estruturadas, designadas de lóbulo hepático (Tortora, 2010).

Os carcinomas malignos do fígado dividem-se em 5 tipos: carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, cistoadenocarcinoma do ducto biliar, hepatoblastoma e carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma combinado (Rubin *et al.*, 2006).

O carcinoma hepatocelular apresenta-se genericamente sob a forma de uma grande massa mole tumoral de cor castanho-amarelada. Este tipo é muito agressivo e um dos tumores mais comuns no ser humano. Por seu lado, o colangiocarcinoma pode surgir em qualquer ponta da árvore biliar, apresentando maior incidência em indivíduos mais velhos (Rubin *et al.*, 2006).

Relativamente aos outros subtipos histológicos pode dizer-se que o cistadenocarcinoma do ducto biliar é um carcinoma cístico e o seu aparecimento é mais comum ser a nível do parênquima hepático (Pais-Costa *et al.*, 2013). O hepatoblastoma é um tumor muito comum em crianças. Regra geral, este tipo de tumor está mais associado ao lóbulo direito do fígado e caracteriza-se por ser uma massa circunscrita de cerca de 25cm, necrótica e hemorrágica com uma componente celular embrionária. O carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma combinado é raro (Rubin *et al.*, 2006).

A incidência de cancro hepático varia muito geograficamente, sendo mais comum em países subdesenvolvidos (Jack *et al.*, 2013). A taxa de incidência global é de 1 indivíduo do sexo feminino e 4,3 indivíduos do sexo masculino afetados por cada 100000 pessoas (Coupland *et al.*, 2012). Alguns fatores que propiciam o aparecimento de tumores hepáticos são a hepatite B, hepatite C, a aflatoxina B1, o uso de contraceptivos orais e a hemocromatose (Rubin *et al.*, 2006).

6.3.2. Cancro da Bexiga

A bexiga é um órgão com função de armazenamento de urina. Este órgão é estratificado em 3 camadas: mucosa (mais interna), muscular e camada adventícia (mais externa) (Tortora, 2010).

Os cancros associados a este órgão podem ser de tipo epidermoide, uroteliais, adenocarcinomas, mistos e sarcomas. Os carcinomas uroteliais correspondem a cerca de 90% de todos os cancros da bexiga. Não obstante, 7% são atribuíveis ao carcinoma epidermoide, 2% aos adenocarcinomas e 1% aos restantes tipos de tumores (Rubin *et al.*, 2006).

Os carcinomas uroteliais afetam o urotelio e podem ser ou não invasivos. Por outro lado, estes tumores podem aparecer sob a forma papilar (com relevo) ou carcinoma plano (mais agressivo). As lesões papilares surgem mais facilmente nos jovens, mas correspondem a apenas 1% de todos cancros vesicais (Rubin *et al.*, 2006).

Os carcinomas epidermoides desenvolvem-se a partir das nas células escamosas. Este tumor encontra-se acompanhado de irritação e infeção crónica da bexiga, podendo numa fase inicial ser confundido com uma infeção urinária aguda (Fung *et al.*, 2014).

Por seu lado, os tumores mistos são mais comuns que os epidermoides e geralmente ulcerosos e infiltrativos, recobrando grandes áreas da bexiga. Em termos histológicos, podem apresentar grande diferenciação (chegando mesmo a produzir tumores anaplásicos) ou com pouca diferenciação escamosa. Os adenocarcinomas e sarcomas na bexiga são raros (Fung *et al.*, 2014).

Os sintomas deste tipo de cancro são hematuria, dor na micção, poliúria e dores nas costas de um só lado do corpo. Um estudo revela que a incidência global de cancro da bexiga em 1981 era de 25,8 indivíduos afetados por cada 100 000 pessoas e em 2003, este valor passou para 27,1 indivíduos afetados por cada 100 000 (Abdollah *et al.*, 2013). Ainda, as taxas de mortalidade parecem ser as maiores no continente europeu e no norte de África. As causas mais comuns para a estimulação destes tumores são o tabaco, a radioterapia e *Schistosoma haematobium* (Chavan *et al.*, 2014).

6.3.3. Cancro esofágico

O esófago é a porção do trato gastrointestinal que faz a ligação da laringe ao restante tubo digestivo. A sua principal função é levar os alimentos para o estômago para que o processo digestivo que se iniciou na cavidade oral continue. Para tal, o esófago exerce movimentos peristálticos, graças a ser revestido por uma camada muscular forte. Para além desta, existem ainda mais duas camadas: a mucosa (com epitelial pavimentoso estratificado) e a submucosa (que apresenta algum tecido glandular) (Tortora, 2010).

Tendo em conta o tipo de células existentes no esófago, os tumores que se desenvolvem neste local são adenocarcinomas e carcinomas epidermoides. Os adenocarcinomas são tumores glandulares que tendem a desenvolver-se mais facilmente na junção do esófago com o estômago. Por seu lado, os carcinomas epidermoides podem ocorrer em qualquer parte do esófago e são o tipo de cancro mais comum nesta parte do trato digestivo (Rubin *et al.*, 2006).

Os sintomas mais comumente associados ao cancro do esófago são a disfagia, dor torácica, perda de peso, tosse e vômitos. A incidência do cancro esofágico é maior na China central, África do Sul e na região este da Europa. Nos Estados Unidos, a sua incidência é de 2 a 8 indivíduos em cada 100 000, sendo 2 vezes mais provável o seu registo no sexo masculino que no feminino. O álcool, o tabaco são indicados com os fatores principais desencadeantes do aparecimento de cancro do esófago (Baastrup *et al.*, 2008).

CAPITULO VII: CONCLUSÃO

A psoríase é uma das doenças dermatológicas mais relevantes na prática clínica devido à ausência de uma cura definitiva. Esta é uma doença de pele inflamatória crônica, sistêmica, imunológica e não contagiosa que afeta de forma determinante a qualidade de vida dos doentes. Embora até à data não hajam dados científicos credíveis que caracterizem clinicamente o aparecimento da mesma, sabe-se que existem muitas causas que promovem o desenvolvimento desta patologia. Pelo que foi referido ao longo deste trabalho, citam-se os fatores genéticos, ambientais e imunológicos como as causas com maior impacto no aparecimento e respetivo desenvolvimento da doença.

Por outro lado, as consequências que esta doença traz na qualidade de vida do doente psoriático são razões mais que evidentes para que, nos últimos anos, aumentem o interesse da comunidade científica e dos profissionais de saúde, no sentido de serem realizados mais estudos, para que haja uma maior compreensão deste processo patogénico tão complexo.

Considerando que o diagnóstico da psoríase é essencialmente clínico, é importante que todos os profissionais de saúde, de diferentes especializações, adquiram um conhecimento mais aprofundado acerca desta patologia e das suas manifestações clínicas, de forma a estarem aptos a identificá-la corretamente num doente e, auxiliando-o na remissão dos sintomas e na melhoria da sua qualidade de vida.

Atualmente ainda não existe cura definitiva para a psoríase, no entanto, existe um conjunto de terapêuticas eficazes no controlo da doença, dependendo da adesão à terapêutica por parte dos doentes.

Os medicamentos tradicionais de terapia tópica e sistêmica são relativamente eficazes e baratos, mas possuem algumas desvantagens e efeitos secundários muito indesejáveis, como o odor do coaltar e da antralina, o tempo despendido na aplicação de pomadas e cremes, os potenciais carcinogénicos da ciclosporina e do metotrexato. Os recentes avanços no conhecimento da imunopatogénese da psoríase, em associação à

toxicidade provocada pelas terapêuticas clássicas, conduziram à pesquisa e desenvolvimento de novas terapêuticas. É neste contexto que surgem os agentes biológicos no tratamento da psoríase, especificamente direcionados para as alterações imunopatogénicas da doença, em alvos específicos, mas naturalmente mais caros e invasivos.

A necessidade de fármacos ainda mais eficazes e seguros, aliados a esquemas posológicos mais convenientes e monitorizações mais simples ao longo do tratamento, conduzirá à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos no futuro, provavelmente também direcionados para os processos que estão na base da etiopatogénese da doença

Ao longo deste trabalho foi referida a associação entre a psoríase e algumas doenças, tais como a artrite psoriática e as doenças inflamatórias. Muitas outras doenças relacionadas com a psoríase estão descritas na literatura. Ansiedade, depressão e síndrome de pânico são alguns exemplos de sintomas que promovem doenças mais graves e que interferem com a qualidade de vida do doente. Também a síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e algumas doenças desencadeadas pelo tratamento da psoríase estão publicadas.

No entanto, o objetivo deste trabalho era procurar dados científicos e comprovados entre uma possível relação entre a psoríase e o cancro.

Na bibliografia existente, a informação disponível foi muito dispersa e muito pouco concreta. Embora esta associação seja bastante controversa, crê-se que exista uma maior probabilidade que os doentes psoriáticos tenham maior predisposição para desenvolver certos tipos de cancro, nomeadamente do sistema linfóide (sistema imune), como linfomas.

Pelo motivo supracitado e pela taxa de mortalidade mundial associada ao cancro, torna-se prioritário procurar respostas que identifiquem corretamente quais os mecanismos que promovem o desenvolvimento de cancro em doentes psoriáticos e quais os tipos de cancro que devem ser alvo destes estudos. Uma das falências encontradas na

maior parte destes trabalhos é a falta de uniformidade de padronização de critérios (ex.: avaliação dos doentes). Por outro lado, a sensibilização da classe médica para o aparecimento eventual destas comorbilidades é importante para mediar situação de deteção precoce.

Outro aspeto a aprofundar será a possível associação de tumores com casos mais severos de psoríase. Se esta relação for efetivamente confirmada, tornar-se-á essencial criar sistemas práticos de acompanhamento dos doentes para um rastreio. A criação de algoritmos de tratamento para doentes com psoríase e cancro deveria ser igualmente uma prioridade.

Deixa-se aqui em aberto uma proposta de estudo futura que permita obter valores epidemiológicos exatos, rigorosos e atuais sobre a prevalência desta doença na população portuguesa, visto parecer que exista uma falha notável neste âmbito.

Para finalizar, conclui-se que é essencial o desenvolvimento de mais estudos que abordem a relação complexa entre Psoríase e a sua patogenia, comorbilidades, risco de aparecimento de cancro e futuros tratamentos menos evasivos e mais eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdollah, F., *et al.* (2013). Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol*, 37, pp. 219-225.

Aggarwal, P., *et al.* (2006). Correlation between methotrexate efficacy & toxicity with C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate gene in rheumatoid arthritis patients on folate supplementation. *Indian J Med Res*, 124, pp. 521-526.

Aleman, B. M., *et al.* (2003). Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 348, pp. 2396-2406.

Almeida, I. (2011). *Psoríase e fatores de risco cardiovascular*. Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

Ara, M., Pérezb, A. e Ferrandoc, J. (2011). Opinion of Spanish Dermatologists Regarding the Use of Biologic Therapy in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. *Act Dermo Sifiliogr* 102, pp. 706-716.

Baastrop, R., *et al.* (2008). Social inequality and incidence of and survival from cancers of the oesophagus, stomach and pancreas in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer*, 44, pp. 1962-1977.

Basra, M. K. e Finlay, A. Y. (2007). The family impact of skin diseases: the Greater Patient concept. *Brit journ dermatol*, 156, pp. 929-937.

Beyaert, R., *et al.* (2013). Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer*, 12, pp. 98-113.

Bhatia, B. K., *et al.* (2014). Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*, 71, pp. 350-358.

Billich, A., *et al.* (2004). Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Internl Journ Pharmac*, 269, pp. 29-35.

Brunton, L., Chabner, B. e Knollmann, B. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. Rio de Janeiro. McGraw Hill.

Camisa, C. (2003). *Psoríase: Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro. Revinter, Lda.

Carlen, L., *et al.* (2007). HLA-C expression pattern is spatially different between psoriasis and eczema skin lesions. *J investig dermat*, 127, pp. 342-350.

Carneiro, S. (2007). *Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas*. Título de Professor Livre-Docente, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Carrascosa, J. M., *et al.* (2009). Update of the topical treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*, 100, pp. 190-200.

Carretero, G., *et al.* (2010). Guidelines on the Use of Methotrexate in Psoriasis. *Actas Dermosifiliográf*, 101, pp. 600-613.

Castro, A. (2006). Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. *Jorn Pediat*, 82, pp. 121-127.

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

Chandran, V. e Raychaudhuri, S. P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun*, 34, pp. 314-321.

Chavan, S., *et al.* (2014). International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 66, pp. 59-73.

Chaves, Y. N., *et al.* (2010). Childhood pustular psoriasis: case report. *An brasil dermatol*, 85, pp. 899-902.

Chen, Y. J., *et al.* (2011). The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*, 65, pp. 84-91.

Chiricozzi, A. e Chiment, S. (2012). Effective Topical Agents and Emerging Perspectives in the Treatment of Psoriasis. *Expert Rev Dermatol*, 12, pp. 283-293.

Choi, J. e Koo, J. Y. (2003). Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 49, pp. 57-61.

Chong, H. T., Kopecki, Z. e Cowin, A. J. (2013). Lifting the silver flakes: the pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis. *BioMed res internat*, 2013, pp. 168-321.

Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, 332, pp. 1351-1362.

Chummun, S. e Mclean, N. (2014). The management of malignant skin cancers. *Surger Oxford*, 32, pp. 485–490.

Coimbra, S., *et al.* (2012). *Psoriasis - A Systemic Disease*. Croatia. Intech.

Cotran, R., Kumar, V. e Robbins, S. (1996). *Fundamentos de Patologia Estrutural e Funcional*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.

Coupland, V. H., *et al.* (2012). Incidence and survival for hepatic, pancreatic and biliary cancers in England between 1998 and 2007. *Cancer Epidemiol*, 36, pp. 207-214.

Cowden, A. e Voorhees, A. (2008). *Treatment of Psoriasis*. Philadelphia. Birkhäuser Basel.

Dauden, E., *et al.* (2012). Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities. *Actas Dermosifiliogr*, 103 Suppl 1, pp. 1-64.

Debbaneh, M., *et al.* (2014). Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss interventions. *J Am Acad Dermatol*, 71, pp. 133-140.

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

Direção Geral De Saúde (2013). Portugal – Doenças Oncológicas em número – 2013. *Prog Nac Doenças Oncol*, pp. 5.

El periódico de la farmacia. [Em linha]. Disponível em: <http://www.elperiodicodelafarmacia.com/> [Consultado em 12 de Setembro de 2014].

Esteves, I. (2013). *Psoríase: Recentes Avanços na Compreensão da Doença e sua Terapêutica*. Mestrado, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia

Farias, M. M., Serrano, V. e De La Cruz, C. (2011). Psoriasis and obesity: a review and practical recommendations. *Actas Dermosifiliogr*, 102, pp. 505-509.

Feldman, S. R. (1998). *Current Problems in Dermatology: Psoriasis Treatment* Missouri. Mosby

Ferrandiz, C., *et al.* (2002). Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*, 46, pp. 867-873.

Filho, P. Asma Brônquica. [Em linha]. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br/> [Consultado em 24 de Setembro de 2014].

Fiuza, M., *et al.* (2008). Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular - Resultados do Estudo VALSIM *Rev Port Cardiol* 27, pp. 1495-1529

Fluhr, J. W., Cavallotti, C. e Berardesca, E. (2008). Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*, 26, pp. 380-386.

Flytström, I. (2012). Different aspects of psoriasis etiology and treatment [Em linha]. Disponível em: https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/28949/4/gupea_2077_28949_4.pdf [Consultado em 15 de Dezembro de 2013].

Frentz, G. e Olsen, J. H. (1999). Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Brit jour dermatol*, 140, pp. 237-242.

Fry, L. e Baker, B. S. (2007). Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*, 25, pp. 606-615.

Fung, C., *et al.* (2014). Impact of bladder cancer on health related quality of life in 1,476 older americans: a cross-sectional study. *J Urol*, 192, pp. 690-695.

Garcia, S., *et al.* (2004). Cyclosporine A and tacrolimus: a review. *Bras Patol Med Lab* 40, pp. 393-401.

Gelfand, J., *et al.* (2006a). Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jour Amer Medl Ass*, 14, pp. 1735-1741.

Gelfand, J. M., *et al.* (2006b). The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J investig dermatol*, 126, pp. 2194-2201.

Gilmore, T., *et al.* (2002). Rel/NF-kappa B/I kappa B signal transduction in the generation and treatment of human cancer. *Cancer Lett*, 181, pp. 1-9.

Goldsmith, L., *et al.* (2003). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Nova Iorque. McGraw-Hill Companies.

Golpour, M., *et al.* (2012). Depression and Anxiety Disorders among Patients with Psoriasis: A Hospital-Based Case-Control Study. *Dermatol Res Pract.* , 2012, pp. 1-5.

Gomes, D. C. (2010). Um retrato da psoríase em Portugal: estudo epidemiológico e clínico de 1021 doentes seguidos em ambulatório. *Trab Soc Port Dermatol* 25, pp. 7-33.

Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. Porto. Porto Editora.

Hannuksela-Svahn, A., *et al.* (1999). Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Amer Acad Derm*, 40, pp. 694–696.

Jack, R. H., *et al.* (2013). Primary liver cancer incidence and survival in ethnic groups in England, 2001-2007. *Cancer Epidemiol*, 37, pp. 34-38.

Jesus, D. (2010). *Psicossomática na Psoríase*. Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Johns Hopkins Arthritis Center. [Em linha]. Disponível em: <http://www.hopkinsarthritis.org/> [Consultado em 12 de Setembro de 2014].

Juzeniene, A., *et al.* (2014). Minimal and maximal incidence rates of skin cancer in Caucasians estimated by use of sigmoidal UV dose-incidence curves. *Int J Hyg Environ Health*, pp.67-72.

Kimball, A. B., *et al.* (2012). The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 66, pp. 67-76.

Kumar, V., Abbas, A. e Fausto, N. (2005). *Patologia - Bases Patológicas das Doenças*. Rio de Janeiro. Elsevier.

Kural, B., *et al.* (2003). Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Internat jour clinical chem* 332, pp. 23-30.

Lan, C., *et al.* (2012). Psoriatic patients with diabetes are prone to develop digestive organ cancers: a population-based study in Taiwan. *J Dermatol Sci*, 68, pp. 82-88.

Lapolla, W., *et al.* (2011). A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*, 64, pp. 936-949.

Lebwohl, M., Ting, P. T. e Koo, J. Y. (2005). Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis*, 64 Suppl 2, pp. 83-86.

Lee, M. S., *et al.* (2012). The risk of developing non-melanoma skin cancer, lymphoma and melanoma in patients with psoriasis in Taiwan: a 10-year, population-based cohort study. *Int J Dermatol*, 51, pp. 1454-1460.

Leopharma. Psoriasis Support Programme [Em linha]. Disponível em: <http://www.psorinfo.com/> [Consultado em 10 de Maio de 2014].

Li, Y. e Begovich, A. B. (2009). Unraveling the genetics of complex diseases: susceptibility genes for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Semin Immunol*, 21, pp. 318-327.

Lin, V. W. (2012). Tough-skinned kids: identifying psychosocial effects of psoriasis and helping pediatric patients and families cope. *J Pediatr Nurs*, 27, pp. 563-572.

Lindelof, B., *et al.* (1999). PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Brit jour dermatol*, 141, pp. 108-112.

Longo, D., *et al.* (2011). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York. McGraw-Hill.

López-Guillermo, A., Colomo, L. e Jiménez, M. (2005). Diffuse large B- cell lymphoma: Clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J. Clin Oncol*, 23, pp. 2797-2804

Machado, M., *et al.* (2004). Linfoma de Hodgkin - Conceitos atuais. *Medic Intern*, 11, pp. 207-215.

Mahrle, G., *et al.* (1991). Stability of anthralin in liposomal phospholipids. *Arch Dermatol Res*, 283, pp. 483-484.

Maleszka, R., *et al.* (2013). Psoriasis vulgaris and familial cancer risk- a population-based study. *Hered Cancer Clin Pract*, 11, pp. 6-13.

Mallon, E., *et al.* (1998). HLA-Cw*0602 and HIV-associated psoriasis. *Br J Dermatol*, 139, pp. 527-533.

Mandrile, E. e Pfirter, G. (1993). Calcipotriol *Acta Farrn. Bonaerense* 12, pp. 155-164.

Margolis, D., *et al.* (2001). The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.*, 6, pp. 778-783.

Martins, G. e Arruda, L. (2004). Systemic treatment of psoriasis - Part I: methotrexate and acitretin. *An. Bras. Dermatol.* , 79, pp. 1806-1813.

Menter, A., *et al.* (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*, 61, pp. 451-485.

Millsop, J. W., *et al.* (2014). Diet and psoriasis, part III: Role of nutritional supplements. *J Am Acad Dermatol*, 71, pp. 561-569.

Moody, M. Topical Medications in the Treatment of Pain [Em linha]. Disponível em: http://www.mypharmajobs.com/uploads/NEW_Topical_Medications_in_the_Treatment_of_Pain.pdf [Consultado em 8 de Setembro de 2014].

Muller, A. M., *et al.* (2005). Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*, 84, pp. 1-12.

Muller, K. (1997). Antipsoriatic and proinflammatory action of anthralin. Implications for the role of oxygen radicals. *Biochem Pharmacol*, 53, pp. 1215-1221.

Muller, K., *et al.* (1995). Modification of DNA bases by anthralin and related compounds. *Biochem Pharmacol*, 49, pp. 1607-1613.

Naldi, L. (2010). Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 28, pp. 88-92.

National Psoriasis Foundation. [Em linha]. Disponível em: <https://www.psoriasis.org/> [Consultado em 2 de Janeiro de 2014].

Neimann, A., Porter, S. e Gelfand, J. (2006). The Epidemiology of Psoriasis. *Expert Rev Dermatol*, 1, pp. 63-75.

Nickoloff, B., Y., B.-N. e Pikarsky, E. (2005). Inflammation and Cancer: Is the Link as Simple as We Think? *Jour Investig Derm*, 124, pp. 1275-1284.

Otley, C. (2001). Non-melanoma skin cancer: Past, present, and future. *Curr Probl Dermat*, 13, pp. 109-113.

Paghdal, K. V. e Schwartz, R. A. (2009). Topical tar: back to the future. *J Am Acad Dermatol*, 61, pp. 294-302.

Pais-Costa, R., Martins, S. e Guimaraes, M. (2013). Cistoadenocarcinoma biliar extra-hepático mimetizando tumor de Klatskin. *Arq. bras. cir. dig.* , 26, pp. 102-108.

Pardasani, A. G., Feldman, S. R. e Clark, A. R. (2000). Treatment of psoriasis: an algorithm-based approach for primary care physicians. *Am Fam Physician*, 61, pp. 725-736.

Parisi, R., *et al.* (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J investig dermatol*, 133, pp. 377-385.

Patel, R. V., *et al.* (2009). Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*, 60, pp. 1001-1017.

Paul, C. F. e Gourraud, P. A. (2009). Cancer risk evaluation in psoriasis: in search of the Holy Grail?. *J investig dermatol*, 129, pp. 2547-2549.

Pérez, L., Lopez, R. e Ramos, J. (2013). Psoriasis ungueal. *Ana Pediat*, 13, pp. 1492-1493.

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, pp. 125-141.

Ponzio, H. A. (1992). Patogénese da psoríase. *An brasil dermat*, 67, pp. 135-138

Porras, B., *et al.* (1998). Update on cutaneous manifestations of HIV infection. *Med Clin North Am*, 82, pp. 1033-1080.

Pouplard, C., *et al.* (2013). Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermat Vener*, 27 Suppl 3, pp. 36-46.

Premaor, M. O. e Furlanetto, T. W. (2006). Vitamin D deficiency in adults: to better understand a new presentation of an old disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 50, pp. 25-37.

Prystowsky, J. H., *et al.* (1996). Effect of UVB phototherapy and oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) on vitamin D photosynthesis in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 35, pp. 690-695.

Puig, L. (2014). Treatment of moderate to severe plaque psoriasis with biologics: analysis of the additional cost of temporary dose escalation vs switch to another biologic after failure of maintenance therapy. *Actas Dermosifiliogr*, 105, pp. 401-412.

Qu, X. A., *et al.* (2014). Integrative clinical transcriptomics analyses for new therapeutic intervention strategies: a psoriasis case study. *Drug Discov Today*, pp. 1-8.

Raddadia, A., *et al.* (2011). Adopted guidelines of care for the topical management of psoriasis from American and German guidelines. *J Saudi Society Dermat Surg*, 15, pp. 5-13.

Radtke, M. A., *et al.* (2009). Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Europ Acad Dermatol Vene*, 23, pp. 683-691.

Richard, M. A., *et al.* (2013). Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidence-based recommendations based on systematic review and expert opinion. *J Europ Acad Dermatol Vener*, 27 Suppl 3, pp. 2-11.

Robbins, S., Kumar, V. e Cotran, R. (2004). *Robbins Basic Pathology*. Filadelfia. Elsevier.

Roberson, E. D. e Bowcock, A. M. (2010). Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet*, 26, pp. 415-423.

Rodrigo, E., *et al.* (2010). *Dermatologia, Fichero clínico e terapêutico*. Fundação Calouste Gulbenkian.

Ros, S., Puig, L. e Carrascosa, J. M. (2014). Cumulative life course impairment: the imprint of psoriasis on the patient's life. *Actas Dermosifiliogr*, 105, pp. 128-134.

Rubin, E., *et al.* (2006). *Patologia: Bases Clinicopatológicas da Medicina*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.

Ruiz, D., Azevedo, M. e Santos, O. (2012). Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase? *Rev Brasil Reumat*, 52, pp. 58-67.

Sampaio-Barros, P. (2007). Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriática diagnóstico e tratamento - primeira revisão. *Rev Brasil Reumat*, 47, pp. 233-234.

Sanchez, A. P. (2010). Immunopathogenesis of psoriasis. *An brasil dermat*, 85, pp. 747-749.

Schmutz, J. L. (2003). Comment évaluer la sévérité d'un psoriasis?. *Ann Dermatol Venereol* 130, pp. 843-846.

Setty, A. R., Curhan, G. e Choi, H. K. (2007). Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med*, 120, pp. 953-959.

Shin, D. B., *et al.* (2006). The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *Jour investig dermatol*, 126, pp. 2194-2201.

Simoncic, E., *et al.* (2010). Childhood and adulthood traumatic experiences in patients with psoriasis. *J Dermatol*, 37, pp. 793-800.

Smedby, K. E., *et al.* (2006). Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst*, 98, pp. 51-60.

Symmers, W. (1980). *Systemic Pathology*. Edinburgh. Churchill Livingstone.

Torres, T., Filipe, P. e Selores, M. (2013). Impact of biosimilars in psoriasis treatment. *Acta Med Port*, 26, pp. 646-648.

Tortora, J. (2010). *Princípios de Anatomia e Fisiologia*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.

Verity, D. H., *et al.* (2003). Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol*, 87, pp. 1175-1183.

Weinberger, A. H., *et al.* (2013). The relationship of dysthymia, minor depression, and gender to changes in smoking for current and former smokers: longitudinal evaluation in the U.S. population. *Drug Alcohol Depend*, 127, pp. 170-176.

Wolverton, S. (2012). *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy: Expert Consult*. China. Elsevier.

World Health Organization. [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/> [Consultado em 12 de Setembro de 2014].

Wysonga, A., *et al.* (2014). Non-melanoma skin cancer and NSAID use in women with a history of skin cancer in the Women's Health Initiative *Prev Medicine*, 69, pp. 8-12.

Yin, X. Y., *et al.* (2013). TNIP1/ANXA6 and CSMD1 variants interacting with cigarette smoking, alcohol intake affect risk of psoriasis. *J Dermatol Sci*, 70, pp. 94-98.

Zempsky, W. T. (1998). Alternative routes of drug administration--advantages and disadvantages (subject review). *Pediatr*, 101, pp. 730-731.

Zalla, M. J., Su, W. P. e Fransway, A. F. (1992). Dermatologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Mayo Clin Proc*, 67, pp. 1089-1108.

Zucca, E., Roggero, E. e F., B. (1997). Primary extranodal non- Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann. Oncol.*, 8, pp. 727-737.