

Célia Maria Saldanha Marques

Tratamento sistémico da psoríase: mudanças no padrão alimentar



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2021

Célia Maria Saldanha Marques

Tratamento sistémico da psoríase: mudanças no padrão alimentar



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2021

Célia Maria Saldanha Marques

Tratamento sistêmico da psoríase: mudanças no padrão alimentar

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob orientação da Prof. Doutora Ana Cristina Mendes Ferreira da Vinha.

Célia Maria Saldanha Marques

RESUMO

Psoríase é uma doença crónica da pele, de natureza autoimune, bastante comum e não contagiosa. Embora a psoríase possa manifestar-se em qualquer idade, a maioria dos casos ocorre entre os 15 e os 30 anos, sendo também comum entre os 50 e os 60 anos, afetando cerca de 1% a 3% da população mundial. As manifestações epidérmicas, características desta doença, podem surgir em qualquer parte do corpo, cujo agravamento também pode estar associado com outras doenças como a diabetes, doença cardíaca e depressão.

Esta doença apresenta uma etiologia que ainda não está completamente estabelecida, no entanto, os fatores genéticos, imunológicos e ambientais são relevantes para o seu desenvolvimento. O diagnóstico inclui a fisiopatologia, os fatores desencadeantes e a classificação clínica. Posteriormente, surgem as terapias, incluindo-se tópica, oral, biológica, terapia parenteral, fototerapia e fármacos.

A dieta, embora não seja considerada como uma terapia, exerce um papel preponderante na prevenção, desenvolvimento e até recessão das manifestações epidérmicas inerentes a esta doença. Por exemplo, o impacto na produção de citocinas no corpo, dependendo da dieta adotada pelo doente, está relacionado com o tipo de alimentos ingeridos pelo mesmo, uma vez que, o processo inflamatório pode ser regulado pelos hábitos alimentares adotados. Face ao exposto, as mudanças nos padrões alimentares dos doentes psoriáticos são extremamente relevantes.

Este trabalho teve como objetivo principal relacionar a importância dos alimentos como fatores de prevenção, de manifestação e/ou agravamento da psoríase e ao mesmo tempo viabilizar estratégias individuais para o aumento do consumo de alimentos saudáveis que devam ser introduzidos nos padrões alimentares destes doentes. Para alcançar o propósito deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, entre setembro de 2020 e março de 2021, de forma a reunir toda a informação necessária, visando a pertinência e a atualidade do tema em questão.

Após elaboração do trabalho e tendo em consideração os diferentes tipos e graus de severidade da psoríase, fatores intervenientes e tipos de tratamentos recorrentes, concluiu-

se que, até à data atual, nenhum estudo, abordou em concreto os alimentos benéficos e termogénicos como fatores influentes desta patologia. Assim, este trabalho mostrou-se relevante no âmbito da saúde pública, uma vez que, foi descrito a importância da intervenção nutricional, incluindo alterações dos hábitos alimentares e/ou no aporte de alguns nutrientes, como meio coadjuvante da terapêutica da psoríase. Também foram aqui descritos, alguns alimentos prejudiciais, visando proporcionar uma maior amplitude de informação para a contribuição do aumento da qualidade de vida dos doentes psoriáticos e, conseqüentemente, na melhoria da saúde pública em geral.

Palavras-chave: Psoríase; manifestações clínicas; fatores genéticos; fatores imunológicos; fatores ambientais; dieta alimentar; alimentos benéficos; alimentos termogénicos/prejudiciais.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic autoimmune skin disease, very common and not contagious. Although psoriasis can appear at any age, most cases occur between 15 and 30 years old, and it is also common between 50 and 60 years old, affecting about 1% to 3% of the population. The epidermal manifestations, characteristic of this disease, can appear in any part of the body, whose aggravation may also be associated with other diseases, including diabetes, heart disease and depression.

This disease possess an etiology that is not yet fully established, however, genetic, immunological and environmental factors are relevant to its development. The diagnosis includes pathophysiology, triggering factors and clinical classification. Thereafter, therapies appear, including topical, oral, biological, parenteral therapy, phototherapy and drugs.

Diet, although not considered as a therapy, plays a predominant role in the prevention, development and even resection of the epidermal manifestations related to this disease. For instance, the impact on the cytokines production in the body, depends on the diet adopted by each patient, being related with the type of food, since the inflammatory process can be regulated by the adopted eating habits. In view of the above, changes in the eating patterns of psoriatic patients are extremely relevant.

This study aimed to relate the importance of foods as preventive factors, demonstration and /or worsening psoriasis and, at the same time, enable individual strategies to increase the consumption of healthy foods that should be introduced in the dietary patterns of these patients.

To achieve the purpose of this work, a bibliographic research was carried out, between September 2020 and March 2021, in order to gather all the necessary information, aiming the pertinence and topicality of this main topic.

After preparation of this work, and taking into account the different types, degrees of severity, intervening factors and types of recurring treatments in psoriasis, it was concluded that, until the present date, no study has addressed specifically the beneficial and thermogenic foods as influential factors of this pathology. Thus, this work proved to

be relevant in the scope of public health, since, it described the importance of nutrition intervention, including changes in dietary habits and / or the intake of some nutrients, such as supporting the middle of psoriasis therapy. Some harmful foods were also described, aiming to provide a greater range of information for the contribution to the increase in life quality of psoriatic patients and, consequently, in the improvement of public health in general.

Keywords: Psoriasis; clinical manifestations; genetic factors; immunological factors; environmental factors; diet; beneficial foods; thermogenic /harmful foods.

DEDICATÓRIA

A presente dissertação é resultado do meu esforço, dedicação e muito trabalho, contudo quero endereçar um agradecimento a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para que tenha conseguido alcançar este feito.

Ao meu namorado e aos meus pais que ao passar por uma fase muito difícil, deram-me sempre muita força para continuar a minha jornada e vencer esta batalha. Alcançando da melhor maneira este objetivo tanto esperado. Sem esquecer tenho que agradecer às minhas colegas de curso Ana Mota e Sara Araújo em que estiveram sempre prontas a ajudar e a me aturar nos momentos bons e maus desta grande aventura de 5 anos. O meu muito obrigada, estarão sempre no meu coração.

Aos meus colegas da Universidade Fernando Pessoa, que me apoiaram e acreditaram em mim.

Um muito obrigada a todos.

AGRADECIMENTOS

... à minha orientadora, Prof. Doutora Ana Cristina da Vinha pela paciência, apoio, prontidão, orientação, competência e rigor científico no acompanhamento da elaboração da presente dissertação.

ÍNDICE

RESUMO	i
ABSTRACT	iii
DEDICATÓRIA.....	v
AGRADECIMENTOS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	x
I. INTRODUÇÃO	1
II. DESENVOLVIMENTO	3
2.1. Doenças autoimunes com manifestações cutâneas.....	3
2.2. Psoríase.....	3
2.2.1. Etiologia	5
2.2.2. Manifestações clínicas.....	8
2.2.2.1 Psoríase vulgar.....	8
2.2.2.2. Psoríase gutata	9
2.2.2.3. Psoríase inversa	10
2.2.2.4. Psoríase pustulosa.....	11
2.2.2.5. Psoríase eritrodérmica	12
2.2.2.6. Psoríase artropática e psoríase ungueal	13
2.2.3. Diagnóstico diferencial.....	14
2.2.4. Terapêutica	14
2.2.4.1. Terapêutica convencional	16
2.2.4.2. Terapêutica tópica.....	17
2.2.4.2.1. Emolientes e queratolíticos.....	18
2.2.4.2.2. Análogos da vitamina D ₃	18
2.2.4.2.3. Retinoides	19
2.2.4.2.4. Inibidores da calcineurina.....	20
2.2.4.2.5. Antralina	20
2.2.4.2.6. Corticosteroides	21
2.2.4.3. Terapêutica Sistémica.....	21
2.2.4.3.1. Metotrexato.....	22
2.2.4.3.2. Ciclosporina.....	22
2.2.4.3.3. Retinóides (Acitretina)	23

2.2.4.3.4. Fototerapia	23
2.2.4.3.5. Agentes biológicos	25
III. ALIMENTAÇÃO	25
3.1. Hábitos alimentares e prevenção de doenças	27
3.1.1. Alimentação versus psoríase	28
3.1.2. Recomendações dietéticas para a psoríase	31
3.1.2.1. Micronutrientes.....	31
3.1.2.1.1. Vitaminas.....	32
3.1.2.1.2. Minerais	36
3.1.2.2. Macronutrientes	39
3.1.2.2.1. Hidratos de carbono.....	39
3.1.2.2.2. Proteínas	41
3.1.2.2.3. Lípidos	42
3.2. Dieta cetogénica	44
IV. CONCLUSÃO	46
V. BIBLIOGRAFIA	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase crónica em placas.....	9
Figura 2. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase gutata.	10
Figura 3. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase inversa.....	10
Figura 4. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase pustulosa, psoríase palmo plantar.	12
Figura 5. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase eritrodérmica.....	13
Figura 6. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase artropática e ungueal...	14

ABREVIATURAS e ACRÓNIMOS

AA: Ácido Araquidónico

AGP: Ácido Gordo Polinsaturado

Ang: Angiopoetina

TNF α : Fator de Necrose Tumoral Alfa do inglês *Tumor Necrosis Factor α*

Células NK: Células Exterminadoras Naturais do inglês *Natural Killer Cell*

CoQ10: Coenzima Q10 ou Ubiquinona

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

FDA: Administração de Alimentos e Medicamentos do inglês *Food and Drug Administration*

HIV: Vírus Imunodeficiência Humana do inglês *Human Immunodeficiency Virus*

IFN- α : Interferão-alfa do inglês *Interferon-alpha*

IFN- γ : Interferão-gama do inglês *Interferon-gamma*

IL: Interleucina

IMC: Índice Massa Corporal

Kg: Quilograma

MHC: Complexo Principal de Histocompatibilidade do inglês *Major Histocompatibility Complex*

NPF: Fundação Nacional de Psoríase do inglês *National Psoriasis Foundation*

PUVA: Psolareno + UVA

TGF- β : Fator de transformação do crescimento-beta do inglês *Transforming Growth Factor-beta*

TNF- α : Fatores de Necrose Tumoral Alfa do inglês *Tumor Necrosis Factor- α*

UV: Radiação Ultravioleta

UVA: Radiação Ultravioleta A

UVB: Radiação Ultravioleta B

VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*

I. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença cutânea crónica inflamatória não contagiosa mediada por células T ou linfócitos T, que afeta a pele e as articulações do ser humano. Esta doença aparece em qualquer indivíduo e em qualquer idade, não escolhendo raça ou sexo, afetando cerca de 1 a 3% da população mundial (PSOPortugal, 2021). Cada tipo de psoríase apresenta características, aspetos e extensão das lesões diferentes. Na generalidade e independentemente do tipo de psoríase, torna-se comum a hiperprodução de queratina e a acumulação de células imaturas (paraqueratose), lesões vermelhas, espessas e descamativas, mais frequentes nos cotovelos, joelhos e couro cabeludo.

As causas da doença são ainda desconhecidas, no entanto existe uma predisposição genética, associada a fatores ambientais. Acredita-se que as células T, presentes no sistema imunológico em doentes psoriáticos, atuam sobre as células saudáveis da pele no combate do processo inflamatório, ou seja, como forma de tratamento de uma infeção. Sabe-se, igualmente, da existência de uma forte associação entre o desenvolvimento da doença com a terapêutica de outras doenças, fatores emocionais e alimentação e hábitos alimentares. Por exemplo, a ingestão de medicamentos de síntese química, fatores de depressão e ingestão de alimentos açucarados podem despoletar processos inflamatórios, os quais desenvolvem mais rapidamente os sintomas da psoríase (Freitas *et al.*, 2020; Wolters, 2005).

O doente psoriático tem vários tipos de tratamentos disponíveis, esses tratamentos são escolhidos pelo médico com base no tipo e gravidade da psoríase e nas áreas de pele afetadas, a abordagem inicial passa por iniciar o tratamento com cremes tópicos e fototerapia e só depois passar para tratamentos mais fortes. O objetivo passa por encontrar a forma mais eficaz de retardar a renovação celular com o mínimo de efeitos colaterais (Schwade *et al.* 2021).

A existência de várias opções de tratamento pode-se tornar um desafio no tratamento da mesma, havendo ciclos de melhoria, bem como recidivas. Por isso o que funciona bem num paciente pode não funcionar em outro. Melhorar os hábitos e estilos de vida pode contribuir para um melhor estado da doença. Face ao exposto, a alimentação/dieta tem sido associada como um ótimo aliado na terapêutica dos sintomas da psoríase. Períodos de jejum, dietas com baixo índice energético e dietas vegetarianas têm vindo a demonstrar

benefícios, pois modificam os metabolismos dos ácidos gordos e dos açúcares, permitindo, assim, a supressão do processo inflamatório (Castaldo *et al.*, 2021).

Face ao referido anteriormente, a realização deste trabalho teve como objetivo uma revisão bibliográfica acerca da psoríase, focando toda a pesquisa na sua etiologia, diagnóstico e tratamento, dando particular destaque à vertente da alimentação/dieta.

Para cumprir os objetivos propostos, realizou-se uma revisão bibliográfica sobre o tema, tendo-se efetuado uma pesquisa entre os meses de outubro de 2020 e abril de 2021, através das fontes de pesquisa científicas mais comuns, tais como, PubMed, ScienceDirect e b-On. Os critérios utilizados na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica foram: o interesse para o tema, limitando a pesquisa a artigos científicos e estudos escritos em inglês e português, com data de publicação de um período de 10 anos ou de anos anteriores, caso o conteúdo apresentasse relevância ou evidências experimentais sobre o tema do trabalho. De uma maneira geral, algumas das palavras-chave utilizadas para o desenvolvimento deste trabalho foram: psoríase; etiologia; manifestações clínicas; tratamento, processos inflamatórios, alimentos, fatores genéticos, fatores ambientais.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Doenças autoimunes com manifestações cutâneas

O sistema imune pode ser descrito como um conjunto de células, tecidos, órgãos e moléculas que o metabolismo humano usa para eliminar agentes ou moléculas estranhas, garantindo a homeostasia do mesmo (Ganapathy *et al.*, 2017). Os mecanismos fisiológicos do sistema imune consistem numa resposta coordenada dessas células e moléculas diante dos organismos estranhos, o que leva ao desenvolvimento de respostas específicas e seletivas. Contudo, o sistema imunológico nem sempre funciona de forma correta, reconhecendo os seus próprios tecidos como organismos estranhos. Desta forma, o sistema imunológico produz anticorpos anómalos ou células imunológicas que vigiam e atacam os próprios constituintes do organismo, conduzindo a um processo inflamatório e danos teciduais, comumente denominados de reações autoimunes (Wang *et al.*, 2015). Esta condição, designada de autoimunidade, pode causar várias doenças crónicas, incluindo-se a psoríase (Ayala-Fontánez *et al.*, 2016). Na verdade, a pele como órgão linfóide periférico, é a primeira defesa imunológica contra infeções, atuando como interface inicial entre o organismo e o fundo externo. A manutenção da homeostase imunológica da pele depende de um equilíbrio delicado de relações bem reguladas entre diferentes células e agentes patogénicos exógenos (Lanna *et al.*, 2019).

2.2. Psoríase

A psoríase é uma doença imune e inflamatória crónica, não contagiosa, que afeta maioritariamente a pele e as articulações, afetando cerca de 1% de crianças e 3% da população mundial (PSOPortugal, 2021; Parisi *et al.*, 2013), contabilizando-se, à data corrente, ~125 milhões de pessoas em todo o mundo (NPF, 2020). A psoríase pode manifestar-se, independentemente do género, em qualquer idade, iniciando-se em 75% dos casos antes dos 40 anos e apresentando uma distribuição etária bimodal, ou seja, surgindo um primeiro pico de maior incidência entre os 15 e os 30 anos de idade (psoríase tipo I) e um segundo pico entre os 50 e os 60 anos (psoríase tipo II) (França e Jaferrany, 2016; Wong *et al.*, 2016; Perera *et al.*, 2012). Clinicamente, a psoríase manifesta-se pela presença de placas eritemato-descamativas envolvendo preferencialmente os cotovelos, os joelhos, a parte inferior das costas e o couro cabeludo, associando-se frequentemente

a prurido. Pode igualmente envolver zonas visíveis ou de maior impacto para o doente como as palmas das mãos e as plantas dos pés ou até a face (Aldredge e Higham, 2018). A extensão e a gravidade da doença é muito variável, desde formas ligeiras e localizadas, até casos extensos, envolvendo quase toda a superfície corporal (Jensen e Skov, 2016). Estes sintomas são, portanto, difíceis de contornar, até porque a etiologia da psoríase permanece desconhecida, acreditando-se que seja multifatorial, envolvendo vários componentes-chave, tais como fatores genéticos, sociais e ambientais que, isolados ou em conjunto, desplotam o rompimento da barreira da pele e disfunção imunológica (Aldredge e Higham, 2018). Por outro lado, a elevada carga física e psicológica da psoríase conduz a um forte impacto na qualidade de vida dos doentes psoriáticos. Segundo Panasiti *et al.* (2020) o stresse psicológico exerce um papel extremamente negativo nos sintomas da psoríase, levando a um mecanismo de auto-perpetuação, o qual pode ser difícil de interromper. Assim, a reatividade emocional, ou seja, a resposta emocional provocada pela perceção e a valorização de uma determinada situação, bem como a regulação da emoção, ou seja, a capacidade de modificar a emoção percebida em termos de sua qualidade, intensidade ou duração tornam-se particularmente cruciais (Gross e Jazaieri, 2014). De facto, foi demonstrado que o impacto da psoríase na qualidade de vida de um doente psoriático é manifestamente superior ao de muitas outras patologias habitualmente consideradas graves ou muito graves, tais como cancro, diabetes ou doença cardiovascular (Panasiti *et al.*, 2020).

Face ao exposto, pode-se considerar a psoríase como um processo inflamatório sistémico à qual são associadas múltiplas comorbilidades, como obesidade, diabetes, hipertensão arterial e doença cardiovascular. Contudo, uma das comorbilidades mais comuns em doentes com psoríase é a depressão. A depressão é uma doença “silenciosa” que promove um tremendo impacto na qualidade de vida dos doentes, afetando-os tanto na sua dimensão psicológica, como na sua dimensão social. Alguns fatores que contribuem para o desenvolvimento de depressão incluem os sintomas típicos desta doença como, por exemplo, prurido intenso, sangramento e descamação excessiva, e problemas de baixa autoestima, como consequência estética desta dermatose visível e desfigurante (Boehncke, 2018).

Atualmente, face à situação pandémica em que vivemos, também deve-se realçar que o desenvolvimento desta doença pode aumentar drasticamente. Segundo vários autores, o surto de COVID - 19, declarado pandemia pela Organização Mundial de Saúde em março

de 2020, afetou o tratamento da psoríase, não apenas para aqueles que estão em tratamento, mas também aqueles que estão prestes a iniciar uma nova terapia para controlar sua doença (Elmas *et al.*, 2020; Kutlu e Metin, 2020; Kutlu *et al.*, 2020). Um estudo recente sobre a restrição das atividades ao ar livre em pacientes com psoríase durante a pandemia de COVID-19 mostraram que 43,7% de 926 pacientes apresentaram um aumento da intensidade das manifestações características da psoríase (Kuang *et al.*, 2020). Segundo os mesmos autores, a limitação da atividade ao ar livre foi considerada positivamente correlacionada com o agravamento da psoríase, stresse, ansiedade e depressão. De facto, existem muitos fatores ambientais diretamente relacionados com o desenvolvimento e consequente manifestação da psoríase, tais como: Fatores de stresse local (e.g. traumas físicos, cirúrgicos, elétricos ou por radiação); Infecções (e.g. *Streptococos* e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)); Vacinação; Fármacos (e.g. lítio, antimaláricos, antiinflamatórios não esteroides, betabloqueantes, e inibidores da enzima de conversão da angiotensina); Fatores endócrinos (e.g. hipocalcemia, gravidez e obesidade); Hábitos (e.g. álcool, tabaco); Alimentação e Stresse psicogénico.

2.2.1. Etiologia

A etiologia da psoríase ainda não está completamente estabelecida, no entanto, existe um consenso geral sobre a existência de diversos fatores preponderantes no desenvolvimento desta patologia, incluindo-se factores genéticos, imunológicos e ambientais.

A psoríase caracteriza-se como uma doença multifatorial, resultante da hiperproliferação de queratinócitos na epiderme, que é, paralelamente, acompanhada por um aumento da taxa de renovação celular e processo inflamatório. Cada tipo de psoríase apresenta características particulares, incluindo-se morfologia e extensão das lesões cutâneas. Essas lesões refletem os principais mecanismos patogénicos subjacentes à psoríase, a saber, inflamação, hiperproliferação e angioneogénese. Assim, a psoríase exhibe um intenso cruzamento de componentes do sistema imune inato e adquirido que desencadeiam as alterações epidérmicas (Capon *et al.*, 2012) e processos inflamatórios visíveis (Mehta *et al.*, 2011).

Crê-se que a psoríase seja uma doença antiga, contudo, apesar de sua frequência, cronicidade e visibilidade, é muito difícil encontrar uma descrição consisa sobre psoríase

nas obras médicas antigas. Na verdade, a identificação da psoríase, como uma entidade distinta, não ocorreu até ao século XIX, pois só nesse século é que foram encontradas descrições clínicas específicas que a distinguiam de outras doenças cutâneas. Descrições histopatológicas nas décadas de 1960 e 1970 impulsionaram a fisiopatologia da psoríase (Parrish *et al.*, 1974), mas muitos aspetos da doença permanecem desconhecidos até aos dias de hoje. Na verdade, citando Bechet (1936), "A psoríase é um antídoto para o ego dos dermatologistas". Sabe-se que, no decorrer dos anos, o interesse pelo conhecimento desta doença, bem como a identificação das causas e consequências da mesma têm sido um desafio para os profissionais de saúde e investigação científica. Desde cedo foi possível observar que a incidência da psoríase era superior em doentes com ascendentes diretos ou em segundo grau que já manifestassem a doença (Griffiths e Barker, 2007). Também precocemente foi relacionada com a raça, prevalecendo-se nos caucasianos. Atualmente sabe-se, do ponto de vista genético, que a suscetibilidade para a doença é de carácter poligénico (Ran *et al.*, 2019).

Do ponto de vista genético, vários estudos reportam cerca de nove regiões do genoma (PSORS 1-9) diretamente relacionados com o desenvolvimento e manifestações clínicas da doença (Osmola-Mańkowska *et al.*, 2018; Capon, 2017), sendo o PSORS-1 (situado na terceira sub-banda, da banda 1 da região 2 do braço curto do cromossoma 6 (6p21.3)) o mais estudado e o único cientificamente validado até à data (Capon, 2017; Strange *et al.*, 2010; Enlund *et al.*, 1999). Este locus é parte do complexo de histocompatibilidade e contém genes como o HLA-C, no qual está incluído o alelo de risco HLA-Cw6, fortemente associado ao fator genético e, conseqüentemente, ao início do desenvolvimento da psoríase precoce (Capon, 2017; Strange *et al.*, 2010). Foram, igualmente, encontrados sinais de ligação mais fracos nas regiões PSORS-2 e PSORS-4 sugerindo que estes são locais de susceptibilidade genuínos (Arakawa *et al.*, 2015). Segundo Valdimarsson (2007) a predisposição genética é um fator relevante na psoríase e os marcadores mais relevantes com o desenvolvimento da doença estão associados aos antígenos leucocitários HLA Cw6, B13, Bw57, DR7 e B27. É importante salientar que alguns genes relacionados com a psoríase também estão associados a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, colite e diabetes (Ni e Chiu, 2014) e as influências ambientais também exercem um papel fulcral no desenvolvimento da doença.

No que toca ao sistema imunitário, a sua ativação no desenvolvimento da doença ainda não é totalmente conhecida. Sabe-se que alguns fatores supracitados, tais como trauma,

fármacos e infecções ativam os queratinócitos no sentido de produzirem IL1- β , IL-6, TNF- α e proteínas de choque térmico e, conseqüentemente, desencadeando um processo inflamatório que culmina com a ativação das células dendríticas (Lande *et al.*, 2014). Uma vez ativas, estas células processam e expressam antígenos através do complexo major de histocompatibilidade (MHC). As células dendríticas têm a capacidade de produzir citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucinas (IL) (nomeadamente IL6, IL23, IL12) e interferon gama (INF γ), migrando até aos gânglios linfáticos regionais onde apresentam os antígenos às células T. As células T diferenciam-se, preferencialmente, em linfócitos T CD4+ tipo 1 (LTh1), tipo 17 (LTh17) e tipo 22 (LTh22) e também em linfócitos T CD8+ tipo 1 (LTc1) (Rendon e Schäkel, 2019). Esta diferenciação deve-se à ação de mediadores inflamatórios, os quais são produzidos por células dendríticas mieloides. Segundo Sanchez (2010) os mediadores inflamatórios migram até à pele (derme e epiderme) através da circulação linfática e sanguínea, sendo atraídos por quimiocinas produzidas pelos queratinócitos. Na verdade, as células dendríticas mieloides são as mais abundantes na psoríase, pois para além de atuarem como apresentadoras de antígenos, são igualmente células inflamatórias, principais produtoras de IL-20, que permite contribuir para a proliferação dos queratinócitos e vasodilatação (Sanchez, 2010). Com a proliferação dos queratinócitos, estes vão sofrendo alterações e, conseqüentemente, ocorre uma hiperplasia da epiderme associada à perda dos marcadores de diferenciação dos queratinócitos. São também os queratinócitos os principais responsáveis pela produção de fatores angiogénicos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator básico de crescimento fibroblástico (bFGF) e angiopoetina (Ang), estimulando a neoangiogénese (Tuzun, 2016). O TNF- α apresenta-se, também nesta fase, como um mediador importante na via de sinalização promotora da neovascularização (Campanati *et al.*, 2009). Perante estas alterações da neovascularização e da proliferação de queratinócitos, o desenvolvimento da psoríase prolifera. Na verdade, é importante referir que estas alterações não constituem apenas uma disfunção dermatológica local e/ou específica, mas sim uma resposta inflamatória sistémica e complexa em que as interações entre células dérmicas locais e células do sistema imunitário têm um papel fundamental.

2.2.2. Manifestações clínicas

O processo de desenvolvimento da psoríase apresenta-se como uma lesão cutânea elementar visivelmente reconhecida como uma placa espessa eritematodescamativa, com um bordo bem delimitado. Numa fase inicial, as lesões são, maioritariamente de pequenas dimensões, distribuídas simetricamente ao eixo longitudinal do corpo. Porém, com a evolução da doença podem confluír, através da formação de bordos policíclicos e cobrindo uma elevada área corporal. A manifestação da doença e validação de um diagnóstico psoriático fundamenta-se na ocorrência do fenómeno de Koebner (Ji e Liu, 2019). Habitualmente, este fenómeno refere-se ao surgimento de lesões psoriáticas em zonas sujeitas a traumas recentes. O intervalo de tempo entre a lesão e o surgimento da placa psoriática é variável, oscilando entre duas a quatro semanas. As lesões que originam este fenómeno são variadas, incluindo-se queimaduras solares, exantemas virais, reações adversas a medicamentos com manifestações cutâneas, feridas cirúrgicas, fricção mecânica, entre outras. Assim, o fenómeno de Koebner explica-se pelo facto da afeção traumática despoletar a cascata de reações a nível imunitário com resultante resposta hiperproliferativa epidérmica (Berger *et al.*, 2006). Assim, surgem diferentes formas de apresentação clínica da psoríase, mas atendendo a que as placas psoriáticas possuem elementos morfológicos peculiares (eritema, infiltração e descamação) o diagnóstico diferencial deve ser realizado com todos os processos inflamatórios, neoplásicos e infecciosos (Tuzun, 2016).

2.2.2.1. Psoríase vulgar

Psoríase crónica em placas, ou psoríase vulgar (*psoriasis vulgaris*), é a forma mais comum das diferentes psoríases, sendo esta responsável por cerca de 80% a 90% dos casos psoriáticos clinicamente identificados. Habitualmente esta forma de psoríase inicia-se precocemente, ou seja, no jovem adulto, embora as crianças também possam ser afetadas (Tuzun, 2016). A lesão típica da psoríase vulgar caracteriza-se por uma placa descamativa, com base eritematosa. Inicialmente as lesões apresentam pequenas dimensões, porém, posteriormente aumentam e confluem, chegando a abranger grandes áreas corporais. Os sinais de Auspitz e de Koebner estão habitualmente presentes, o último especialmente em fases de atividade da doença (Lui, 2016). A distribuição das

lesões é, na maioria dos doentes, caracteristicamente simétrica, sendo que as zonas mais afetadas são as superfícies extensoras dos membros, cotovelos e joelhos, couro cabeludo, região lombo sagrada, região nadegueira e peri-umbilical (Figura 1). O envolvimento das mãos, pés e genitais, embora menos frequente, também pode ser lesado. Tipicamente estas lesões não são pruriginosas, no entanto, alguns doentes descrevem prurido leve ou moderado.



Figura 1. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase crónica em placas.

2.2.2.2. Psoríase gutata

Esta forma clínica aguda surge numa fase mais precoce, em crianças e adolescentes, sendo normalmente despoletada após a ocorrência de uma infeção respiratória superior (amigdalite ou faringite) por *Streptococcus* e, normalmente, limitada a um curto período de tempo (Gisoni *et al.*, 2020). É significativamente menos comum que a psoríase em placas (representa apenas 2% dos casos existentes de psoríase) e a sua manifestação cutânea caracteriza-se por pequenas lesões arredondadas e vermelhas localizadas preferencialmente no tronco, braços e pernas (Yang *et al.*, 2018). Caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas eritematosas, descamativas, com menos de um centímetro de diâmetro. Este tipo de lesões distribuem-se especialmente no tronco e regiões proximais dos membros (Figura 2). Em casos mais raros, nomeadamente em adultos, as pápulas podem atingir áreas incomuns como a face, contudo, esta forma clínica, após um primeiro episódio pode nunca mais manifestar-se ou e promover o desenvolvimento da psoríase vulgar (Krishnamurthy *et al.*, 2010).



Figura 2. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase gutata.

2.2.2.3. Psoríase inversa

A psoríase inversa é uma forma rara de psoríase que afeta entre 3% e 7% dos pacientes com psoríase (Syed e Khachemoune, 2010). O seu aparecimento e distribuição é frequente nas dobras cutâneas flexurais e intertriginosas tais como região axilar, fossa poplíteia, fossa cubital anterior, pregas submamárias, região inguinal e interglútea (Figura 3) tornando-se difícil de diagnosticar e, por ser considerada uma variante da psoríase, existem poucos estudos que a tratem exclusivamente. De uma maneira geral, indivíduos com excesso de peso e/ou obesos apresentam maior predisposição a este tipo de psoríase (Burton *et al.*, 2016). As lesões deste tipo de psoríase incluem zonas eritematosas, brilhantes, com aspeto inflamatório, macerado e exsudativo, não apresentando escamas devido à maior fricção e humidade dos locais onde se localizam, podendo ser confundida com uma dermatite seborreica.



Figura 3. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase inversa.

2.2.2.4. Psoríase pustulosa

A psoríase pustulosa, também conhecida como psoríase de von Zumbusch, é identificada pelo desenvolvimento de pústulas estéreis, sobre a pele eritematosa. Normalmente desenvolve-se em adultos com idades superiores a 50 anos com psoríase vulgar ou eritrodérmica pré existente, embora possa surgir em doentes sem histórico de qualquer forma de psoríase (Alniemi *et al.*, 2017). Caracteriza-se pelo aparecimento de manchas, bolhas e pústulas pequenas que remete para um processo infeccioso rápido (Figura 4). Na verdade, a evolução da doença é grave, verificando-se deterioração do estado geral, com sintomas sistémicos, incluindo-se febre, neutrofilia, níveis da proteína C reativa e velocidade de sedimentação eritrocitária aumentados (Feldmeyer *et al.*, 2016). Comumente à psoríase eritrodérmica, também esta forma de psoríase pode colocar em risco a saúde do doente devido à perda excessiva de fluidos e eletrólitos, maior suscetibilidade a infeções, e conseqüentemente maior risco de sepsis. Outras complicações que podem estar associadas ao quadro clínico incluem hipoalbuminemia, hipocalcemia, necrose tubular aguda renal, hepatite tóxica, e falência cardíaca (Feldmeyer *et al.*, 2016).

Outra forma de apresentação clínica é a psoríase pustulosa localizada, sendo a mais frequente a psoríase pustulosa palmo-plantar (Figura 4). Este tipo específico localiza-se preferencialmente nas extremidades superiores e inferiores de doentes do género feminino, cujo quadro clínico apresenta um histórico de psoríase vulgar. É habitualmente pouco recetiva à terapêutica (Mansouri e Goldenberg, 2015). Outra forma de psoríase pustulosa designa-se por Acrodermatite Contínua de Hallopeau. Esta forma da doença é caracterizada pelo aparecimento de pústulas estéreis, dolorosas, especialmente nos dedos das mãos e pés. Progressivamente origina a distrofia ungueal, e nos casos mais graves, a atrofia das falanges distais.



Figura 4. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase pustulosa, psoríase palmo plantar.

2.2.2.5. Psoríase eritrodérmica

A psoríase eritrodérmica é uma forma grave de psoríase que pode surgir de forma aguda ou seguir um curso crônico. Existem várias opções de tratamento, mas, em geral, existem poucos dados baseados em evidências para orientar prognósticos e terapias corretas e precisas (Potter *et al.*, 2018). Este tipo de lesão psoriática é caracterizada por um exantema generalizado, com lesões descamativas dispersas, as quais alastram por toda a superfície corporal, podendo atingir 100% do corpo (Figura 5). Neste tipo de psoríase a alteração cutânea é mais exuberante. As lesões apresentam-se intensas, com escamas superficiais finas, diferentes das típicas escamas espessas aderentes. Também nesta forma de psoríase está presente um aumento da proliferação e diminuição da diferenciação dos queratinócitos (Cuellar-Barboza *et al.*, 2018). Esta condição pode por em causa a vida do doente, necessitando, muitas vezes de internamento, uma vez que a vasodilatação provocada pelo aumento do fluxo sanguíneo compromete a regulação térmica. Outras complicações descritas incluem a falência cardíaca, hipoalbuminémia e infeções graves, existindo casos de sepsis relatados. A causa precipitante mais comum desta forma de psoríase é a retirada de corticoterapia sistêmica, razão pela qual esta deve ser evitada em doentes com psoríase.



Figura 5. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase eritrodérmica.

2.2.2.6. Psoríase artropática e Psoríase ungueal

A psoríase artropática e ungueal são dois tipos clínicos que normalmente não se desenvolvem autonomamente, ou seja, são consequências da predominância de uma outra forma psoriática pré-existente. No que toca à psoríase artropática, trata-se de uma artropatia seronegativa que ocorre em doentes com manifestações cutâneas de psoríase vulgar e em que ocorre o envolvimento inflamatório das articulações, causando deformações nas mesmas. De acordo com a PSOPortugal (2021) esta manifestação é mais prevalente em doentes com psoríase vulgar relativamente severa, especialmente de longa duração e com envolvimento ungueal exuberante. De forma menos comum também pode estar associada à forma eritrodérmica e pustulosa de psoríase. As articulações afetadas apresentam diversos padrões, sendo o mais frequente a monoartrite periférica ou oligoartrite assimétrica especialmente nas articulações interfalângicas das mãos e pés, podendo ser acompanhadas de afeção das grandes articulações (Figura 6). Relativamente ao desenvolvimento da forma ungueal, vários autores defendem a sua frequência na população psoriática em geral (Marinoni *et al.*, 2014; Rodrigo *et al.*, 2010). Alguns estudos afirmam que entre 80-90% dos doentes com psoríase vão desenvolver alterações ungueais (Signorovitch *et al.*, 2015; Marinoni *et al.*, 2014). A psoríase ungueal é, portanto, uma manifestação associada comum tanto nas formas difusas como nas formas persistentes da psoríase, manifestando-se, de uma forma geral, em todas as unhas, com predominância nas unhas dos membros superiores (Figura 6).



Figura 6. Formas comuns de apresentação clínica da psoríase artropática e ungueal.

2.2.3. Diagnóstico diferencial

Mediante os tipos de psoríase e das diversas manifestações cutâneas inerentes a este quadro clínico, torna-se fundamental elaborar um diagnóstico correto. Para tal, é imperativo ter em consideração a história clínica do doente, despiste de outras patologias cujo quadro clínico seja semelhante ao da psoríase (diagnóstico diferencial). Assim, devem ser tidos em consideração dados e detalhes de familiares, infecções recentes, medicação atual e hábitos alimentares e sociais.

2.2.4. Terapêutica

O tratamento da psoríase continua a ser um desafio para a área clínica, reunindo diversos fatores que influenciam o tratamento, como a conformidade do paciente e a adesão à terapia; perfis delicados dos doentes; aspetos psicológicos e dermatológicos. A primeira parte do diagnóstico inclui a fisiopatologia, os fatores desencadeantes e a classificação clínica. Posteriormente, surgem as terapias, incluindo-se tópica, oral, biológica, terapia parenteral, fototerapia e os fármacos (de síntese e fitofármacos) (Bakshi *et al.*, 2019).

Por outro lado, o tratamento da psoríase depende do tipo, da localização e da expansão da doença. Apesar das enormes opções de tratamento que atualmente existem para a redução dos sinais e sintomas da doença, a cura completa ainda é uma tarefa difícil (Arora *et al.*, 2017). A eficácia da terapêutica também depende da adesão do doente à mesma, através de um compromisso de melhoria do estilo de vida e de um regime terapêutico contínuo (Nast *et al.*, 2012).

Tal como já foi referido anteriormente, a doença é desencadeada por vários fatores e tende a piorar com o tempo. Resumidamente, serão aqui abordados alguns fatores e tratamentos mais comuns, antes de ser abordado o tema específico deste trabalho.

Trauma

Os locais na pele, que estão expostos à fricção ou trauma, como as extensas áreas de joelhos, cotovelo, são as áreas propensas à psoríase. A psoríase é conhecida por ser induzida por vários fatores físicos, químicos e inflamatórios da pele, incluindo abrasões, incisões, fricção, entre outras (Schadler, Ortel e Mehlis, 2019).

Infeção

Certas toxinas, como as toxinas bacterianas que ativam as células T, tendem a induzir o aparecimento de linfócitos cutâneos antígeno, que produz lesões psoriáticas. A incidência da doença, devido à infeção pode variar entre 15-76%. Um estudo realizado por Icen *et al.* (2009) mostrou uma forte correlação entre a psoríase e infeções com genes *Streptococcus pyrogenes*.

Obesidade

No que toca à obesidade, alguns estudos mostram uma certa incongruência entre a obesidade como causa ou consequência da psoríase. Alguns estudos sugerem que a obesidade promove o desenvolvimento da psoríase (Alotaibi, 2018; Snekvik *et al.*, 2017; Setty *et al.*, 2007), enquanto outros autores reportam a obesidade como consequência da psoríase (Kumar *et al.*, 2013). Segundo Shibata *et al.* (2009) a proliferação de citocinas pró-inflamatórias em adipócitos origina a psoríase, mostrando provando a existência de uma relação marcante entre a psoríase e o aumento no índice de massa corporal.

Medicamentos

Muitos medicamentos de síntese química podem desplotar a psoríase, incluindo a ingestão de lítio, corticosteroides, antimaláricos, β -bloqueadores, entre outros (Bakshi *et al.*, 2019). Os β -bloqueadores são uma classe de fármacos que têm em comum a capacidade de bloquear os recetores β da noradrenalina. Possuem diversas indicações, particularmente como antiarrítmicos, anti-hipertensores e proteção cardíaca após enfarte do miocárdio. Entre os β -bloqueadores mais utilizados (pindolol, alprenolol, acebutolol,

celiprolol, cartelol, oxprenolol), o practolol (retirado do mercado) e o bisoprolol são conhecidos por causar psoríase (Mofarrah *et al.*, 2020).

Stresse

É relatado que o stresse desempenha um papel fulcral na indução da doença. O intervalo de tempo entre o início da doença e um episódio de stresse é, geralmente, inferior a um mês. Zhou *et al.* (2009) sugeriram que condições graves de psoríase surgem de diferentes padrões de comportamento, incluindo stresse. O mecanismo disso pode ser atribuído às mudanças que ocorrem durante a regulação do stresse e as catecolaminas.

Hábitos tabágicos

A incidência da doença é maior em fumadores, existindo uma relação dose-resposta (Naldi, 2016). A prevalência da doença é maior em mulheres do que em homens fumadores. Nas mulheres, o risco é 2,5 vezes maior do que nas não fumadoras; nos homens, o risco é inferior do que nas mulheres, sendo 1,7 vezes maior em comparação aos não fumadores (Naldi, 2016).

Fatores Endócrinos

Certas hormonas, como andrógenos, prolactina e hormonas da tiroide, são conhecidas por exercerem uma influência direta na psoríase. Os dois principais fatores no início da doença são a puberdade e a menopausa (Tovar-Garza *et al.*, 2017).

Face ao exposto, são muitas as terapêuticas usadas no tratamento das diferentes formas psoriáticas. Resumidamente serão abordados os tratamentos mais comuns.

2.2.4.1. Terapêutica convencional

Embora existam dados bibliográficos suficientes sobre a terapêutica da psoríase, o tratamento da mesma ainda é essencialmente paliativo uma vez que não se conhece, ainda hoje, uma cura definitiva. Os objetivos do tratamento passam, portanto, pelo tratamento das lesões psoriáticas, controlo da doença, indução da remissão da mesma e redução do número e da gravidade das recidivas, de modo a diminuir o impacto da doença na qualidade de vida do doente. Os dados individuais de cada indivíduo e o diagnóstico

clínico, incluindo a escolha do tratamento devem ser adoptados em função das características de cada doente, incluindo-se idade, género, a forma clínica e localização das lesões, a extensão e intensidade da doença, a sua duração e padrão evolutivo, o estado geral do doente, presença de co-morbilidades e, finalmente, a capacidade e disponibilidade do doente em aderir ao esquema terapêutico. O tratamento para a psoríase tem como finalidade impedir que as células da pele multipliquem-se rapidamente, o que leva a uma redução do processo inflamatório e do aparecimento de placas psoriáticas. Ficando assim uma pele mais lisa, sem escamas, é o que acontece quando o tratamento tópico aplicado na pele funciona de forma correta. A psoríase pode ser tratada por várias abordagens convencionais, como terapias tópicas, orais, biológicas e parenterais. A fototerapia também tem sido usada para fornecer alívio sintomático. Assim, os tratamentos convencionais têm vários graus de eficácia e na maior parte das situações o alívio dos sintomas são satisfatórios (Bakshi *et al.*, 2020).

Os tratamentos da psoríase podem ser divididos em três tipos principais: tratamentos tópicos, fototerapia, medicamentos sistémicos e biológicos.

2.2.4.2. Terapêutica tópica

Os corticoides tópicos são a primeira escolha para o tratamento de dermatoses inflamatórias, tendo como vantagem a sua fácil aplicação e custos baixos. Estes são eficazes isoladamente ou em combinação com outros tratamentos. Contudo, um uso prolongado dos mesmos pode promover a diminuição da eficácia (Bigliardi *et al.*, 2007). Segundo Bigliardi *et al.* (2007) os tratamentos tópicos com corticoides são administrados aquando existem manifestações leves da doença. Contudo, os tratamentos tópicos são habitualmente insuficientes no controlo das formas moderadas a graves, no entanto podem ser utilizados como adjuvantes em doentes sob terapêuticas sistémicas. Embora este tema não seja o principal objetivo deste trabalho, será eleaborado, de uma forma muito resumida os diferentes tipos de tratamentos usados.

2.2.4.2.1. Emolientes e queratolíticos

Os emolientes e os queratolíticos funcionam como co-adjuvantes da terapêutica em doentes com psoríase vulgar ligeira a moderada, e cuja função consiste em maximizar os resultados terapêuticos de outros agentes tópicos igualmente utilizados na terapêutica. A sua aplicação é vantajosa uma vez que promove um aumento da hidratação cutânea, facilitando a remoção das escamas, diminuindo o prurido e favorecendo a penetração cutânea de outros agentes tópicos. Os emolientes atuam por formação de uma película oclusiva diminuindo a perda trans-epidérmica da água, ajudando a hidratar, amolecer e a libertar as placas psoriáticas. Vários autores afirmam que as diretrizes atuais recomendam os queratolíticos, como preparações tópicas contendo ureia e ácido salicílico como terapia co-adjuvante da psoríase, atestando que estes compostos representam um padrão internacionalmente reconhecido no tratamento de todos os estados de gravidade da psoríase (Jacobi *et al.*, 2015; Samarasekera *et al.*, 2013; Nast *et al.*, 2012).

2.2.4.2.2. Análogos da vitamina D₃

Os análogos da vitamina D₃ utilizados no tratamento tópico da psoríase são o calcitriol, o calcipotriol (ou calcipotrieno) e o tacalcitol, devendo ser utilizados apenas em formas de psoríase que não ultrapassem os 35% da superfície corporal total. Estes fármacos atuam nos receptores da vitamina D₃ existentes nos queratinócitos da epiderme, nos fibroblastos da derme, nos linfócitos T e B, nos monócitos e nos macrófagos (Kim *et al.*, 2017). A sua ação manifesta-se através da inibição da proliferação dos queratinócitos, promovendo a sua diferenciação, exercendo propriedades anti inflamatórias / imunomoduladoras. Estes compostos apresentam atividade terapêutica comparável a um corticosteroide de média potência, com a vantagem de não induzir reativação da psoríase após a sua interrupção. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D₃, após metabolização, usada em pomadas na concentração de 0,003% com aplicação bi-diária; o calpotriol utiliza-se em creme, pomada ou solução em concentrações de 0,05% com aplicação duas vezes por dia; o tacalcitol é comercializado em creme a 0,004% e indica-se uma aplicação diária. O calcipotriol existe também comercializado em associação com betametasona sob a forma de pomada, obtendo-se um efeito sinérgico. Dentro dos análogos da vitamina D₃, o calcipotriol é a escolha mais indicada para o tratamento da psoríase em placa e do couro

cabeludo em estado ligeiro a grave. O calcipotriol (Dovonex) é um creme ou solução que contém um análogo da vitamina D₃, o qual promove a redução dos sintomas psoriáticos, pois diminui a produção e proliferação dos queratinócitos, através da inibição da atividade dos linfócitos T (Kim *et al.*, 2017). Torna-se importante resalvar que os análogos da vitamina D₃ não devem ser combinados em fórmulas farmacêuticos com o ácido salicílico, pois em meio ácido perdem a sua atividade terapêutica. No que diz respeito aos efeitos adversos destes compostos, destaca-se a hipercalcemia, quando ocorre absorção significativa do fármaco, sendo aconselhável o doseamento sérico do cálcio em casos de aplicação mais extensa e persistente. O calcipotriol é fotossensibilizante e, portanto, quando utilizado em combinação com fototerapia deve ser aplicado após a exposição à radiação devido às suas propriedades de absorção dos raios UV. A utilização de análogos da vitamina D₃ deve ser evitada na face e pregas e é desaconselhada em crianças, grávidas e mulheres em amamentação e em indivíduos com doença hepática ou renal. Weigle e McBane (2013) confirmaram a elevada eficácia dos análogos da vitamina D₃ quando usados em monoterapia, terapia combinada ou fototerapia.

2.2.4.2.3. Retinoides

Os retinoides são moléculas naturais ou sintéticas relacionadas com a vitamina A. A acitretina é o retinóide mais usado no tratamento da psoríase. Este composto afeta os processos de transcrição, agindo através de receptores nucleares, normalizando a proliferação e diferenciação dos queratinócitos (Rendon e Schäkel, 2019). O tazaroteno é um pró-fármaco do ácido tazaroténico, um retinoide seletivo que tem-se mostrado eficaz no tratamento da psoríase e acne vulgar. No tratamento da acne vulgar, apresenta maior atividade comedolítica do que os retinoides tópicos disponíveis atualmente. Na psoríase, o tazaroteno normaliza a diferenciação dos queratinócitos, reverte a hiperproliferação dos queratinócitos e apresenta efeitos antiinflamatórios superiores outros retinoides tópicos disponíveis atualmente no mercado internacional. É mais comumente usado como terapia combinada com um corticosteroide tópico ou fototerapia na psoríase, ou com um antibiótico na acne (Heath *et al.*, 2018). O tazaroteno e a citretina são os únicos retinoides aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, para o tratamento da psoríase, ainda

não comercializado em Portugal, mas com ótimos resultados de eficácia para tipos inflamatórios de psoríase em placa (Heath *et al.*, 2018).

2.2.4.2.4. Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina surgiram devido á necessidade de travar o processo inflamatório numa pele lesada sem causar efeitos adversos nos pacientes (Castro, 2006).

A calcineurina é uma proteína citoplasmática que está presente em várias células, quando surge a sua ativação, esta atua nos fatores da inflamação, tais como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF- α , este mecanismo é um mecanismo cálcio dependente (Castro, 2006). Os fármacos tópicos que reduzem a ação da calcineurina vão inibir diversas imunofilinas, interrompendo a ativação das células T, diminuindo o processo inflamatório e consequentemente, a formação da placa cutânea (Castro, 2006). Os inibidores da calcineurina atualmente existentes são tacrolimo (Protopic) e o pimecrolimo (Elidel), considerados fármacos de primeira linha escolhidos no tratamento da psoríase do rosto e flexural, proporcionando um melhoramento nos sintomas e menos problemas na atrofia da pele que os corticosteroides tópicos (Weigle e McBane 2013). Os inibidores da calcineurina não são recomendados para uso contínuo ou de longo prazo, pois podem levar ao desenvolvimento de cancro da pele e linfomas (Weigle e McBane 2013).

2.2.4.2.5. Antralina

A antralina, também denominada cignolina ou ditranol, é utilizada no tratamento da psoríase exercendo a sua ação através de alterações na hiperproliferação, queratinização e inflamação (Takahashi *et al.*, 2013). A antralina é um derivado sintético do antraceno com efeitos antipsoriáticos que atua na replicação do ADN, impedindo a divisão celular. O que se dá é uma normalização da atividade do ADN nas células da pele. A aplicação da antralina está mais indicada no tratamento da psoríase vulgar e do couro cabeludo, devendo-se iniciar o tratamento com concentrações mais baixas (Torsekar e Gautam, 2017), uma vez que, a principal reação adversa é a sua ação irritante primária (Melhorn, 2017). A aplicação de antralina está contra-indicada em crianças, grávidas e em indivíduos com lesões na face. Origina manchas permanentes no vestuário do doente ou

em qualquer objecto manuseado pelo próprio, dificultando assim a adesão à terapêutica. A antralina tem maior eficácia no tratamento da psoríase quando combinada com a fototerapia ultravioleta B (UVB) (Roy e Forman, 2021).

2.2.4.2.6. Corticosteroides

Os corticosteroides tópicos utilizados no tratamento da psoríase revelam efeitos rápidos e eficazes, sendo visível o desaparecimento das lesões em curto espaço de tempo. Exercem efeito através da sua ação anti-inflamatória, imunossupressora e antimitogénica (Uva *et al.*, 2012). A escolha da eficácia dos corticoides deve ser levada em consideração mediante o grau de severidade da doença (Torsekar e Gautam 2017). Apesar das suas vantagens terapêuticas, a interrupção do tratamento é seguida, frequentemente, pelo reaparecimento da psoríase, por vezes sob formas mais graves e instáveis do que a preexistente, como a psoríase pustulosa. Além disso, apresentam com frequência taquifilaxia, levando à intensificação das aplicações por parte dos doentes. Deste modo, a corticoterapia tópica é indicada apenas em situações cuidadosamente seleccionadas e sob rigorosa vigilância médica e farmacêutica, devendo ser substituída a curto prazo por outra modalidade de tratamento (Uva *et al.*, 2012).

2.2.4.3. Terapêutica Sistémica

O tratamento sistémico clássico é ainda a primeira opção terapêutica em doentes não controlados com agentes tópicos ou fototerapia. A terapêutica sistémica da psoríase requer maior controlo e acompanhamento médico, comumente usados em casos mais graves ou de maior resistência. Estes tratamentos consistem na administração por via oral, sob a forma de xaropes, comprimidos ou injetáveis. É um tratamento mais indicado para controlar uma psoríase numa forma mais caracterizada como moderada a intensa, tendo estes alguns efeitos colaterais graves que devem ser usados apenas por breves períodos e podem ser alternados com outras formas de tratamento (PSOPortugal, 2021).

2.2.4.3.1. Metotrexato

O metotrexato é um citotóxico indicado no tratamento da artrite psoriática, formas eritrodérmica, pustulosa generalizada e palmo-plantar. O seu efeito antipsoriático baseia-se na sua ação antimitótica e imunossupressora. Este fármaco é um antagonista do ácido fólico (vitamina B9), atuando através de um processo de inibição reversível da enzima dihidrofolato redutase, responsável pela redução do ácido fólico a ácido tetrahidrofólico, evitando a formação de purinas e, conseqüentemente, a síntese de ADN (Singh *et al.*, 2016). Geralmente bem tolerado em doses baixas, mas com alguns sintomas adversos associados como dores de estômago, perda de apetite, vômitos, diarreia e fadiga (Weigle e McBane, 2013). Devido à sua ação teratogénica, hepatotóxica e imunossupressora, a administração do metotrexato é contra-indicada em grávidas, doentes com insuficiência hepática ou renal, bem como em doentes com trombocitopénica e/ou outros sintomas ou sinais de hipoplasia medular.

2.2.4.3.2. Ciclosporina

A ciclosporina é um imunossupressor que atua controlando o sistema de defesa do organismo, utilizado principalmente na prevenção de rejeição de órgãos após transplante dos mesmos ou para tratar algumas doenças autoimunes como síndrome nefrótica e psoríase, por exemplo (Claeys e Vermeire, 2019). A ciclosporina está indicada no tratamento das formas mais graves de psoríase, e em doentes nos quais a terapêutica convencional mostrou-se ineficaz ou inadequada (Freiman e Barankin, 2013). Atualmente recomenda-se que seja usada apenas para induzir remissão e não como terapêutica de manutenção. A ciclosporina atua rapidamente aliviando os sintomas, sendo normalmente usada para reduzir as crises e como terapia de ataque durante o início da terapia de manutenção. Por ser um fármaco imunossupressor, apresenta como desvantagem, o aumento do risco de infeção e outros problemas de saúde, incluindo-se hipertensão e problemas renais (Enderby e Keller, 2015).

2.2.4.3.3. Retinóides (Acitretina)

A acitretina é um análogo do ácido retinóico (forma oxidada da vitamina A) e é o metabólito ativo do etretinato, que tem sido utilizado com sucesso durante vários anos no tratamento da psoríase (Carretero *et al.*, 2013). É um fármaco retinóide, administrado por via oral, indicado no tratamento das formas refratárias e extensas da psoríase, nomeadamente na psoríase vulgar, eritrodérmica e na psoríase pustulosa palmoplantar. Embora não seja totalmente conhecido o seu mecanismo de ação, vários estudos clínicos confirmam que a acitretina assegura a normalização da proliferação, diferenciação e queratinização das células epidérmicas, exercendo ainda efeito imunomodulador e anti-inflamatório (Shi *et al.*, 2019). A dose inicial e a dose de manutenção são calculadas em função do peso corporal, dependem da variante de psoríase a tratar e da resposta e tolerabilidade ao tratamento; a sua eficácia é irregular e a sua atuação terapêutica é lenta. A acitretina é muito eficaz na psoríase com especial atuação na psoríase pustulosa, esta é um metabólito do retinoide aromático etretinato indicada na psoríase moderada a grave e um dos mais usados na terapêutica (Zito e Mazzoni, 2021). A administração de acitretina tem alguns efeitos adversos como náuseas, vômitos, diarreia e fadiga. Não pode ser administrada em grávidas. O consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento é estritamente proibido e nos dois meses seguintes ao final da terapêutica (Dogra e Yadav, 2014).

2.2.4.3.4. Fototerapia

A psoríase melhora com o sol e piora no inverno, isto já é conhecido de outras doenças de pele. Sendo a pele um órgão de conexão, os raios ultra violeta (UV) penetram na pele e desenvolvem uma ação imunomoduladora, ou seja, como se tivesse a realizar um tratamento de fototerapia. O sol trás diversos benefícios para peles com alguma patologia, mas é claro que o excesso também faz mal. A exposição ao sol ou a tratamentos de fototerapia tem que ser doseada de acordo com o fototipo de cada paciente. Ter muito cuidado para não desenvolver queimaduras e prevenir o stresse oxidativo, com antioxidantes, para assim evitar impacto excessivo do sol na pele e inflamações (PSOPortugal, 2021).

Este tratamento da psoríase usa luz UV natural ou artificial. A forma mais simples e fácil de fototerapia envolve a exposição da pele a uma quantidade controlada de luz solar natural. Tendo outras formas da fototerapia que incluem o uso de luz ultravioleta A (UVA) ou ultravioleta B (UVB) artificial, usadas muitas vezes isoladas ou em conjunto com moléculas químicas (fármacos). A luz UV é um comprimento de onda da luz num intervalo muito curto para o olho humano ver. Quando a pele exposta aos raios UV do sol ou luz artificial, as células T ativadas pela pele morrem. Que vai fazer com que haja um atraso na renovação celular da pele, reduzindo assim a descamação e a inflamação numa pele com psoríase (Zhang e Wu, 2018).

A fotoquimioterapia ou psoraleno mais ultravioleta A (PUVA), envolve a ingestão de um fármaco via oral o psoraleno (furocumarinas), para este ser administrado 2 horas antes da exposição à radiação UVA, ou topicamente 20-30 minutos nas lesões antes do início do tratamento com a exposição UVA em que este tratamento tem uma regularidade de 3 vezes por semanas. O psoraleno é uma substância sensível á luz, por isso que a luz UVA penetra mais facilmente na pele. Este prepara a pele a se tornar mais eficaz para receber a exposição à radiação UVA. Este tratamento traduz num melhoramento significativo dos doentes com psoríase grave de 80 a 90% dos casos, em que estes precisam apenas de cerca de 15/20 sessões. No decurso desta terapia pode ocorrer alguns efeitos colaterais, tais como pele seca, existindo um risco aumentado para o desenvolvimento de cancro de pele (Van *et al.*, 2019). A terapia de UVB de banda estreita é eficaz em 60 a 90% dos pacientes em 20 a 40 sessões, estes resultados são mais eficazes na psoríase gutata do que na psoríase em placa. A terapia UVB é uma boa alternativa à terapia com PUVA pelo não uso do psoraleno, e pela baixa percentagem de efeitos colaterais e reduzido risco de sensibilidade. Podem aparecer alguns efeitos colaterais a curto prazo como pele seca e prurido (Béani *et al.*, 2019).

A fototerapia é um tratamento de base na psoríase moderada a grave, quando esta não responde a tratamentos tópicos. As sessões de fototerapia são reguladas com doses de UVA, banda larga de UVB e banda estreita. Devido às suas vantagens e eficácia demonstrada, trata-se de um tratamento seguro (Kim *et al.*, 2017).

2.2.4.3.5. Agentes biológicos

Ao longo das últimas décadas, o conhecimento da imunopatogenia da psoríase tornou-se mais aprofundado permitindo o desenvolvimento de novas terapêuticas direcionadas para alvos específicos, em particular, na cascata inflamatória responsáveis pela manifestação da doença. Estes fármacos, denominados agentes biológicos, são obtidos através do uso da biotecnologia recombinante e podem ser citocinas, anticorpos ou proteínas de fusão (Tzu *et al.*, 2008; Torres *et al.*, 2016). Estes agentes exercem a sua ação a nível das células apresentadoras de antígenos inibindo a sua migração, inibindo a ativação migração e diferenciação dos linfócitos T, e, ainda, através do bloqueio de citocinas próinflamatórias como o TNF- α (Kany *et al.*, 2019).

Os fármacos biológicos bloqueiam as interações entre determinadas células do sistema imunológico e algumas vias inflamatórias. Estes são derivados de fontes naturais em vez de químicas, o que mostra ser mais eficaz e seguro do que as terapêuticas sistêmicas convencionais, permitindo tratamentos a longo prazo e não possuem interações com a administração de outros fármacos. Mas mesmo assim tem que haver uma verificação do seu uso, pois este tem fortes efeitos no sistema imunológico, podendo potenciar infecções fatais (Rongioletti *et al.*, 2010). Atualmente estão aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) 4 agentes biológicos para o tratamento da psoríase: 3 anti TNF- (terapêutica de primeira linha) -adalimumab, etanercept e infliximab- e o anti-IL12/23p40- ustecinumab. Os moduladores das células T (efalizumab e alefacept) não possuem aprovação pela EMA para utilização na Europa, incluindo-se os países da União Europeia (Pinto e Filipe, 2011).

III. ALIMENTAÇÃO

Os hábitos alimentares são definidos como “comportamentos conscientes, coletivos e repetitivos, que impulsionam as pessoas a selecionar, consumir e a usar certos alimentos ou dietas padronizadas no seu cotidiano, em resposta às influências sociais e culturais” (FEN, 2014).

Durante as últimas décadas, muitos estudos focaram-se na quantidade de evidências epidemiológicas que ajudaram a esclarecer o papel da dieta alimentar na prevenção e no

controlo da morbidade e mortalidade prematura, resultante das doenças não transmissíveis (Bruins *et al.*, 2019). Além disso, as mudanças nas dietas e estilos de vida que ocorreram com a industrialização, urbanização, desenvolvimento económico e mercado de globalização, aceleraram drasticamente esse controlo. Estas mudanças tiveram um impacto significativo na saúde e no estado nutricional das populações em geral. Enquanto os padrões de vida melhoraram, a disponibilidade de alimentos expandiu-se, diversificou-se, tornando-se mais acessível, contudo, também se mostraram consequências negativas em termos da inadequação dos padrões dietéticos, conjuntamente com a diminuição das atividades físicas, impulsionando o aumento do desenvolvimento de doenças crónicas (Budreviciute *et al.*, 2020).

Face ao exposto, atualmente, a saúde e o bem-estar são os objetivos primordiais da sociedade no que toca à escolha alimentar. Muitos especialistas na área da investigação apontam a relação entre a essência do estilo de vida consciente com a saúde, enquanto o comportamento das pessoas determina o seu estado de saúde (Pullar *et al.*, 2018). Alguns nutricionistas associaram a dieta e hábitos alimentares com o desenvolvimento de muitas doenças crónicas, no entanto, estudos planejados e concisos ainda são escassos e cientificamente inconsistentes (Na *et al.*, 2015).

Na verdade, a dieta e consequentemente, o tipo de alimentos ingeridos, é um fator importante no desenvolvimento de várias doenças dermatológicas, podendo desempenhar um papel terapêutico importante, como por exemplo, na dermatite herpetiforme ou doença de Duhring-Brocq, cuja sintomatologia melhora em pacientes, através do recurso de alimentos sem glúten (Diba *et al.*, 2019). Outras doenças podem, também, estar associadas a fatores exógenos como a dieta, citando como exemplos, a dermatite atópica, acne vulgar, urticária e psoríase (Cornillier *et al.*, 2019; Ghosh, 2018).

A situação alimentar nos países desenvolvidos contrasta-se em comparação com a dos países subdesenvolvidos. Na verdade, nos países desenvolvidos os hábitos alimentares resumem-se a uma alimentação abusiva e excessiva de alimentos de origem animal, ricos em gorduras saturadas e valor energético elevado (Chernova e Noha, 2019). O processamento alimentar também não ajuda. Alimentos industriais, com prazos de validade alargados, são alimentos desequilibrados a nível nutricional e ricos em aditivos sintéticos, tornando-se ameaças para a saúde, no que toca ao desenvolvimento da

obesidade, diabetes, hipertensão, neoplasias, problemas intestinais, doenças cardiovasculares e doenças autoimunes (Baer-Nawrocka e Sadowski, 2019).

3.1. Hábitos alimentares e prevenção de doenças

Face ao supracitado, poder-se-á concluir que os hábitos alimentares são um dos fatores relevantes e responsáveis pela prevalência de certas doenças. Na verdade, alguns estudos reportam que as sintomatologias de algumas doenças agravam com o tipo de alimentos ingeridos, estando fortemente interligadas com o consumo excessivo de produtos de origem animal, como carnes vermelhas (ricas em gorduras saturadas e proteínas), alimentos lipídicos, álcool e alimentos ricos em açúcares refinados (Lordan *et al.*, 2021; Bergman e Brighenti, 2020; Koppe *et al.*, 2019; Peres, 1994).

Perante o conhecimento e informações que existem na atualidade, o objetivo desejável é permanecer saudável. Owen e Corfe (2017) associaram os maus hábitos alimentares com o desenvolvimento precoce de doenças coronárias e neoplasias. Wattick e colaboradores (2018) atestaram a importância da dieta alimentar em doenças mentais, incluindo a diminuição de fatores relevantes que impulsionam o desencadeamento das mesmas, como insônias, cansaço, depressões, entre outras. Wellens *et al.* (2021) salientaram o impacto negativo que os alimentos processados exercem sobre a flora intestinal e, consequentemente, o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais, tais como, Doença de Crohn e colite ulcerosa. Silva *et al.* (2020) relacionaram a importância dos produtos naturais, incluindo alimentos, especiarias, produtos nutracêuticos, plantas medicinais no tratamento de diversas doenças víricas, incluindo o coronavírus (COVID-19).

As doenças cardiovasculares também não fogem à exceção. Apesar do extraordinário progresso terapêutico no tratamento destas doenças, novos dados promissores têm sido relatados, incluindo, pelas sociedades cardiovasculares, enfatizando as intervenções nutricionais na prevenção e tratamento destas doenças (Ravera *et al.*, 2016). Outros estudos focam a importância dos hábitos alimentares com o desenvolvimento da diabetes mellitus. Na verdade, a diabetes mellitus é o nome dado a um grupo de distúrbios metabólicos que resultam em níveis elevados de glicose na corrente sanguínea. Conhecida popularmente como uma patologia associada com os níveis de açúcar no

sangue, existem vários tipos e várias causas de diabetes. Todos os tipos, porém, costumam apresentar complicações semelhantes, como maior risco de lesão dos rins, dos olhos e dos vasos sanguíneos. O diabetes mellitus tipo 1 é uma doença autoimune, tal como a psoríase, isto é, ocorre devido à produção equivocada de anticorpos contra as nossas próprias células, neste caso específico, contra as células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. Assim, a dieta racional e a ingestão de certos alimentos torna-se fundamental no controlo desta doença. Segundo Deed *et al.* (2015), estima-se que uma perda de peso de cerca de 5 Kg em todas as pessoas que manifestem sobrepeso ou obesidade severa, promova uma redução da prevalência da diabetes tipo 2 em ~15%. Alguns autores intensificam a importância da alimentação, relatando casos concretos. Por exemplo, Jeevani (2011) descreveu o alho como alimento regulador da glicose sérica, uma vez que fornece zinco e enxofre, componentes importantes da hormona insulina. Alimentos ricos em ômega-3, como a linhaça, também regulam a diabetes, uma vez que estes ácidos gordos essenciais ajudam na permeabilidade das células, facilitando a ação reguladora da insulina (Dhibi *et al.*, 2011).

Assim, face ao exposto, é notória a importância que os alimentos exercem na prevenção e/ou tratamento de diversas patologias. Por isso, nos próximos subcapítulos serão descritos alguns dos alimentos benéficos e prejudiciais na psoríase, uma vez que é o tema principal deste trabalho.

3.1.1. Alimentação versus psoríase

A psoríase é uma doença tão grave que o sofrimento dos pacientes pode ser minimizado se estes estiverem dispostos a fazer uma transição dos seus hábitos alimentares regulares para um padrão alterado, juntamente com a medicação adequada. Uma das formas de combater as infeções por causa da ingestão de alimentos ricos em toxinas e substâncias inflamatórias é adotar uma dieta anti-inflamatória. A psoríase surge de um estado de inflamação crónica, com desregulação fisiológica que normalmente ocorre através de uma produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias e stresse oxidativo (Pona *et al.*, 2019). Dados bibliográficos sugerem que a adaptação de uma alimentação saudável é eficaz na redução dos níveis de marcadores inflamatórios, estimulando a produção de citocinas anti-inflamatórias (Iddir *et al.*, 2020; Gabriele e Pucci, 2017; Shivappa *et al.*,

2014). É conhecido que um nível de ingestão baixo de proteínas pode aumentar o risco de infecção, relacionado, por exemplo, com uma baixa produção de anticorpos (Gabriele e Pucci, 2017). Um estado nutricional ideal também é fundamental para modular os processos de stresse inflamatório e oxidativo, todos inter-relacionados com o sistema imunológico (Iddir *et al.*, 2020; Wu e Weinberg 2019). Alguns constituintes dietéticos e nutricionais conhecidos por exercerem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes incluem ácidos gordos ômega-3 (Calder, 2010), vitamina A (Rubin *et al.*, 2017), vitamina C (Wannamethee *et al.*, 2006), bem como uma variedade de fitoquímicos, como polifenóis (Singh *et al.*, 2019) e carotenoides (Kaulmann e Bohn, 2014) que estão amplamente presentes em alimentos de origem vegetal.

Assim, é proposto que a alimentação pode influenciar a psoríase de duas formas - como causa de comorbidades associadas ou como tratamento e prevenção da psoríase. Embora a nutrição seja considerada útil no tratamento da psoríase, não existe nenhuma diretriz nacional ou internacional que estabeleça orientações nutricionais específicas para estes doentes (Solis *et al.*, 2013).

Na verdade, o consumo de alimentos “anti-inflamatórios” tem por objetivo levar ao restabelecimento do equilíbrio das defesas naturais do corpo, sem auxílio de fármacos de síntese, benéficos para a prevenção e/ou tratamento de neoplasias, diabetes, dislipidemias, problemas cardíacos e ósseos, doenças dermatológicas e doenças crônicas autoimunes (Debbaneh *et al.*, 2014; Wolters 2005).

Torna-se importante referir que existe uma forte relação entre a obesidade e a psoríase. Evidências sugerem que a obesidade é um fator de risco incidente na psoríase, agravando o nível psoriático pré-existente, constatando-se que a redução de peso pode melhorar a gravidade da psoríase em indivíduos com sobrepeso. O excesso de peso corporal pode, também, interferir no tratamento médico utilizado e aumentar o perfil de risco cardiovascular desses doentes, o que reforça a importância de regimes eficazes no controlo de peso (Jensen e Skov, 2016). Por exemplo, um estudo americano realizado em 2009 demonstrou que a incidência de psoríase entre adultos quase duplicou entre os anos 1970 e 2000, devido aos maus hábitos alimentares (Icen *et al.*, 2009). Um estudo de caso-controlo realizado em 560 pacientes com psoríase demonstrou que o risco de psoríase numa população com sobrepeso ($26 < \text{Índice Massa Corporal (IMC)} \leq 29$) ou obesa ($\text{IMC} \geq 30$) foi maior do que em indivíduos com peso normal (Naldi *et al.*, 2005). Outro

estudo realizado em 127.706 indivíduos com psoríase leve (não recebendo terapia sistémica ou fototerapia) e 3.854 pessoas com psoríase grave (tratadas com terapia sistémica ou fototerapia) demonstrou um risco maior de obesidade nos doentes com psoríase grave do que em doentes com psoríase leve (Neimann *et al.*, 2006). Descobertas semelhantes foram feitas por um outro grupo de investigação, num estudo envolvendo 16.851 pacientes com psoríase, demonstrando que os pacientes com menos de 35 anos de idade eram mais propensos a apresentar sobrepeso do que doentes com idade acima de 65 anos de idade (Cohen *et al.*, 2008a). De facto, as evidências sugerem que a obesidade é um fator de risco para qualquer tipo de psoríase. Esta hipótese foi comprovada num estudo americano realizado em 78.626 pacientes psoriáticos do género feminino, observadas durante 14 anos (Setty *et al.*, 2007). Os resultados provaram uma associação positiva e significativa entre o IMC calculado ao longo dos anos com o risco de psoríase incidente, tendo-se concluído que a partir dos 18 anos, valores aumentados de circunferência da cintura, circunferência do quadril e relação cintura-quadril estavam associados a um maior risco de incidência da psoríase (Setty *et al.*, 2007). Mais recentemente, Bryld *et al.* (2010) conduziram um estudo similar baseado na relação temporal entre obesidade e psoríase, concluindo que das 309.152 crianças femininas observadas, a psoríase agravou com a idade, precedida por um aumento do IMC ao longo dos anos. Vários mecanismos podem estar envolvidos na explicação da ligação entre a psoríase e a obesidade. Doentes com psoríase apresentam maior risco de isolamento social, hábitos alimentares inadequados (incluindo-se distúrbios alimentares), depressão, diminuição da atividade física e aumento do consumo de álcool e tabaco. Nesse sentido, Coimbra *et al.* (2010) mostrou que pacientes portugueses com psoríase consumiam significativamente mais gordura, incluindo gordura saturada, alimentos açucarados e álcool em comparação com pessoas sem psoríase. A contribuição para o aumento do risco de psoríase em pacientes obesos deve-se ao desenvolvimento do processo inflamatório crónico. O tecido adiposo é o órgão de armazenamento de lípidos mais eficaz do corpo, além de fornecer proteção mecânica e isolamento. Assim, a obesidade pode ser definida como a expansão do tecido adiposo, e o estado de obesidade é caracterizado pelo aumento da libertação de ácidos gordos livres dos adipócitos, que por sua vez, promove o aumento dos mesmos na corrente sanguínea. Na verdade, a desregulação causada pela obesidade é um componente-chave na patogénese de muitas doenças que envolvem a obesidade, incluindo-se a psoríase. Vários estudos demonstraram que o tecido adiposo é o local crucial para a formação de adipocinas pró-inflamatórias que incluem as citocinas

clássicas, como IL-6, TNF- α e as moléculas específicas de leptina, adiponectina e resistina (Weschenfelder *et al.*, 2020; Cao, 2014). No que diz respeito à leptina e resistina, vários estudos encontraram níveis elevados de ambas em indivíduos obesos com psoríase e que as concentrações plasmáticas destas adipocinas correlacionaram-se com a gravidade da psoríase (Takahashi *et al.*, 2013; Coimbra *et al.*, 2010; Johnston *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2008). Além disso, foi demonstrado que os níveis de resistina diminuem com o tratamento da doença (Özdemir *et al.*, 2012).

Uma meta-análise realizada por Zhu *et al.* (2013) incluindo 11 estudos publicados, provou que pacientes com psoríase apresentam níveis mais elevados de leptina em comparação com pessoas sem psoríase. Tanto a resistina como a leptina promovem a secreção de TNF- α e IL-8, que estão envolvidos na patogénese da psoríase. Na verdade, os adipócitos e as células do tecido adiposo produzem vários mediadores solúveis envolvidos na regulação da função, metabolismo, imunidade e inflamação dos órgãos internos. Portanto, o tecido adiposo pode ser classificado como um órgão endócrino que desempenha um papel fundamental na regulação da homeostasia metabólica de indivíduos saudáveis.

Assim, além da ativação da resposta inflamatória e promoção do stresse oxidativo que estão intimamente relacionados com o sistema imunológico, o sistema imunológico está inter-relacionado com vários aspetos da regulação fisiológica, como a regulação hormonal, metabólica, e utilização de nutrientes, provenientes dos alimentos. No geral, a desnutrição pode comprometer a resposta imune, alterando a regeneração e função celular e tornando os indivíduos mais propensos aos processos inflamatórios, os quais estão intimamente relacionados com a psoríase.

3.1.2. Recomendações dietéticas para a psoríase

3.1.2.1. Micronutrientes

As vitaminas e os minerais, considerados elementos-traço, são responsáveis por diversas funções no organismo, incluindo formação de tecido ósseo, contração muscular e atuação como cofatores enzimáticos. São, ainda, responsáveis por controlar e regularizar o metabolismo, permitir o transporte e a absorção de várias substâncias. Algumas vitaminas e minerais atuam como agentes antioxidantes, diminuindo o stresse oxidativo e a

produção de radicais livres, principalmente num estado de inflamação sistêmica, como é o caso da psoríase (Vinha *et al.*, 2021; Sousa *et al.*, 2019a; Sousa *et al.*, 2019b).

Alguns estudos sugerem que a suplementação nutricional pode ser uma alternativa viável no tratamento de pacientes com psoríase. Ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram a eficácia das vitaminas A, E, K e C e B12, bem como o selênio e outros minerais, enfatizando sempre a importância de uma dieta hipocalórica na fisiopatologia da psoríase (Molina-Leyva *et al.*, 2019; Usedom *et al.*, 2017).

3.1.2.1.1. Vitaminas

A vitamina A está presente tanto em alimentos de origem vegetal (carotenoides) como animal (retinol), sendo processada na sua forma ativa como ácido retinóico. A vitamina A desempenha diversas funções, sendo importante para a visão, expressão genética, reprodução, desenvolvimento embrionário, diferenciação tecidual e função imunológica (Mucida e Cheroutre, 2007; Chang e Hou, 2015). No que toca ao sistema imunológico, a vitamina A modula a resposta das células fagocitárias, estimulando a fagocitose, a ativação da citotoxicidade mediada por células e o aumento na resposta de timócitos a mitógenos específicos, aparentemente por aumentar a expressão de recetores de interleucina-2 (IL-2) (Chang e Hou, 2015). O ácido retinóico proporciona a libertação seletiva da interleucina-1 (IL-1) por monócitos do sangue periférico de seres humanos e, adicionalmente, aumenta a quantidade de células multipotente mielóide e linfoblastos T, formar linfócitos T. O β -caroteno aumenta a percentagem de células linfóides com expressão de marcadores de células exterminadoras naturais (células NK), o que sugere uma atuação diferenciada dos vários retinóides na imunidade celular específica. Na verdade, os tecidos linfóides secundários são os que, efetivamente, participam na resposta imunitária, quer humoral (mediada por células B), quer celular (mediada por células T) (Rochette-Egly e Germain, 2009). Os retinóides também exercem um efeito inibitório nos mastócitos da pele (Babina *et al.*, 2017). Na psoríase, os mastócitos, os principais condutores celulares da expressão de citocina e perpetuação das lesões, são encontrados ativados e em maior número na derme papilar (Harvima *et al.*, 2008). A eficácia das propriedades antioxidantes da vitamina A foi demonstrada, através da sua utilização tópica em placas psoriáticas (Usedom, Neidig e Allen, 2017). Alguns alimentos que

apresentam elevados teores desta vitamina, incluem fígado de animais e outras carnes orgânicas; alguns tipos de peixes, como salmão e atum, ovos e vegetais de folhas verdes e outros vegetais de coloração verde, laranja e amarela, como brócolo, cenoura e abóbora.

Na verdade, as vitaminas lipossolúveis exibem numerosas vias de modulação imunológica e alteram especificamente uma variedade de vias associadas com a patologia da psoríase. A suplementação de vitaminas como tratamento adjuvante minimiza os potenciais efeitos adversos da medicação sistémica, aumentando a adesão do paciente e diminuindo o custo geral do tratamento da doença.

A vitamina E é um importante antioxidante cutâneo, não enzimático, capaz de neutralizar os radicais livres formados, os quais podem aumentar as lesões cutâneas. A vitamina E apresenta, também, propriedades anti-inflamatórias (Nachbar e Korting, 1995). Existem apenas duas formas de vitamina E no corpo humano: α -tocoferol e γ -tocoferol. Ambos os vitâmeros ocorrem em abundância dentro do extrato córneo, o que possibilita o aumento da densidade de vitamina E e, conseqüentemente, ajuda a preservar a integridade e barreira da pele ao mesmo tempo que protege a epiderme de processos de oxidação (Wong *et al.*, 2015). Myriam *et al.* (2006) demonstraram que a suplementação de vitamina E, por via oral ou por via intravenosa, atinge rapidamente porções mais externas da pele, observando-se um decréscimo de lesões epidérmicas em apenas duas semanas após a suplementação. Uma das principais formas de suplementação de vitamina E na dieta é através do azeite (Abenavoli *et al.*, 2019). Vários estudos reportaram um elevado conteúdo de tocoferóis em azeites (Tsimidou, 2010; Ghanbari Shendi *et al.*, 2018; Mikrou *et al.*, 2020). Existem poucos estudos que determinam os níveis de vitamina E em pacientes com psoríase. Contudo, alguns estudos reportam défices dos níveis intra-epidérmicos de vitamina E, coenzima Q10 e selénio em doentes com psoríase e dermatite atópica (Briganti e Picardo, 2003; Kharaeva *et al.*, 2009; Katsimbri *et al.*, 2021). Assim, a vitamina E é um forte agente antioxidante encontrado em muitos frutos secos (avelãs, amêndoas, amendoins), sementes (girassol, soja, linhaça), vegetais (espargos, espinafres, abacate) e óleos e azeites, tornando-a fácil de incorporar numa dieta equilibrada.

A vitamina K desempenha funções no organismo como participar da coagulação sanguínea evitando hemorragias, fortalecimento dos ossos, aumentando a fixação do cálcio na massa óssea e aumento do sistema imunológico. A vitamina K é classificada em filoquinona ou vitamina K1 (2-metil-3-fetil-1,4-naftoquinona), encontradas em hortaliças

e óleos vegetais, menaquinonas ou vitamina K2, maioritariamente sintetizadas por bactérias e menadiona ou vitamina K3 (2-metil-1,4 naftoquinona), a forma sintética deste micronutriente (Booth, 2009). A vitamina K diminui o processo inflamatório por diversos mecanismos. Vários estudos *in vitro* mostraram que a vitamina K2 inibe a produção de prostaglandinas e principais citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, TNF- α (Li *et al.*, 2009; Pan *et al.*, 2016;). Alguns estudos focaram os efeitos benéficos da vitamina K2 nos macrófagos e fibroblastos. Há evidências anedóticas do benefício da suplementação da toma oral de vitamina K2 combinada com a vitamina D no tratamento da psoríase, ainda assim, faltam evidências científicas devidamente fundamentadas (Usedom, Neidig e Allen, 2017). A vitamina K está bem documentado como uma vitamina com potencial antiinflamatório. Apesar da existência de poucos estudos específicos sobre os efeitos da vitamina K na psoríase, crê-se que efeito positivo de sua suplementação nesta patologia é suportado pela diminuição dos níveis de recetores do tipo Toll, proteínas transmembranares de tipo I que formam uma parte do sistema imunológico inato, que levam à produção de citocinas pró-inflamatórias essenciais para a ativação das respostas imunes inatas. Vários autores relacionaram o aumento dos níveis de recetores do tipo Toll com o aumento do desenvolvimento da psoríase (Kondelkova *et al.*, 2014; Sun, Liu e Zhang, 2019).

A vitamina C (ácido ascórbico) desempenha um papel, igualmente, importante na manutenção da saúde da pele, promovendo a diferenciação dos queratinócitos e diminuição da síntese de melanina e proteção antioxidante contra os danos induzidos pela radiação UV. A pele normal precisa de elevadas quantidades de vitamina C, a qual desempenha muitos benefícios na pele, incluindo a formação da barreira da pele e síntese de colágeno na derme, capacidade de neutralizar a oxidação da pele e a modulação das vias de crescimento e diferenciação celular (Wang *et al.*, 2018). É bem conhecido que existem dois mecanismos de transporte para o ácido ascórbico na pele que dependem dos cotransportador-1 e cotransportador-2 de ascorbato de sódio (Lykkesfeldt, Michels e Frei, 2014). Os fibroblastos dérmicos apresentam dois mecanismos de transporte de vitamina C de alta e baixa afinidade, que podem estar relacionados com as concentrações plasmáticas de ácido ascórbico ou das condições de stresse oxidativo (Miles *et al.*, 2015). Wong *et al.* (2016) reportaram um caso de estudo de uma paciente com psoríase severa, tratada com creme esteróide tópico nos últimos 14 anos que após alteração dos seus hábitos alimentares, incluindo suplementação de vitamina C, ficou sem qualquer

manifestação cutânea em apenas 6 meses. Também Al-Katib, Al-Wakeel e Al-Rawaf (2018) relataram que, após seis meses de dieta enriquecida com vitamina C, os 78 doente com psoríase severa, deixaram de ter lesões da psoríase, ou seja, total desaparecimento das mesmas, destacando-se a eficácia da vitamina C no tratamento desta doença. Face ao exposto, a vitamina C deve ser consumida regularmente porque este nutriente facilita a absorção do ferro no intestino, sendo particularmente indicada no tratamento contra a anemia. Além disso, a vitamina C facilita a cicatrização da pele e melhora a circulação do sangue, sendo ótima para ajudar na prevenção de doenças cardiovasculares como a aterosclerose e pressão arterial elevada. Esta vitamina pode ser ingerida em todos os alimentos de origem vegetal, especialmente frutas cítricas e produtos hortícolas de folha verde-escura.

Das vitaminas hidrossolúveis, nomeadamente as vitaminas do complexo B, vários estudos focam a importância da vitamina B12 no tratamento da psoríase. Esta vitamina é a mais complexa e a única que contém um ião metálico, o cobalto, na sua estrutura química. Por esta razão, denominam-se cobalaminas todas as formas de vitamina B12, sendo a cianocobalamina a mais utilizada em suplementos e alimentos enriquecidos.

A ingestão de vitamina B12 contribui para o metabolismo produtor de energia reduzindo o cansaço e a fadiga e para o metabolismo da homocisteína, sendo também necessária para o funcionamento do sistema nervoso e do sistema imunitário (Watanabe, 2007). Para além disso, a vitamina B12 é importante no processo de divisão celular e é relevante na formação de glóbulos vermelhos (Combs Jr e Mclung, 2016).

As citocinas pró-inflamatórias envolvidas na psoríase estimulam a expressão da enzima óxido nítrico sintase em queratinócitos e outros tipos de células. Níveis elevados desta enzima foram detetados em lesões psoriáticas e na pele afetada por dermatite atópica (Sirsjö *et al.*, 1996), devido ao aumento dos níveis de libertação de óxido nítrico (NO). Foi descoberto que o NO está relacionado com a patogénese do eczema atópico e da psoríase (Bowcock e Krueger, 2005). Nesse sentido, um emoliente tópico de vitamina B12 pode representar uma alternativa segura às terapias tópicamente disponíveis. A cobinamida, um precursor da cobalamina (vitamina B12) apresenta elevada afinidade com o NO, inibindo a sua ação radicalar (Del Duca *et al.*, 2017), portanto, sugere-se a vitamina B12 como micronutriente válido para o tratamento de doenças inflamatórias da pele. Foi relatado que a administração sistémica de vitamina B12 diminui os fatores

imunológicos responsáveis pela inflamação da pele e proliferação celular, produzindo uma melhoria significativa dos sintomas e impacto positivo em pacientes com psoríase. Estudos recentes demonstraram que pacientes com psoríase apresentam um nível de homocisteína sérica significativamente mais alto, bem como, maior prevalência de hiper-homocisteinemia (Fu, Wang e Kong, 2018). A insuficiência de ácido fólico (vitamina B9) e de vitamina B12 pode ser uma causa de hiper-homocisteinemia na psoríase. A homocisteína pode promover o processo imunoinflamatório na patogênese da psoríase, ativando células inflamatórias (Th1 e Th17) e neutrófilos, enquanto suprime os linfócitos T (Kumar *et al.*, 2017; Lin, Meng e Song, 2019). Níveis mais baixos de vitamina B12 foram encontrados em pacientes com hiper-homocisteinemia (Brazzelli *et al.*, 2010). Isto sugere que a deficiência de vitamina B12 também pode contribuir para o aumento dos níveis de homocisteína na psoríase.

Esta vitamina está naturalmente presente em alimentos de origem animal incluindo peixe, marisco, carne, fígado e rins, aves, ovos, leite e derivados. Contudo, a sua perda pode ser significativa no decurso do processamento alimentar. A título de exemplo, citam-se as perdas consideráveis de vitamina B12 durante o processamento do leite. Ferver o leite durante 2 a 5 minutos promove uma perda de 30% desta vitamina, e se se prolongar até 30 minutos pode-se atingir cerca de 50%. Um aquecimento de 5 minutos no micro-ondas origina uma perda de ~50% e no processo de pasteurização do leite perde-se cerca de 5 a 10% (Watanabe, 2007). Um outro aspeto relevante a salientar é que esta vitamina não está, geralmente, presente em alimentos de origem vegetal e assim, em dietas estritamente vegetarianas é provável que a quantidade de vitamina B12 que é consumida encontre-se abaixo dos valores recomendados. No entanto, a maioria dos vegetarianos não são vegan, ou seja, não consomem apenas alimentos de origem vegetal, e no geral incluem na sua dieta alguns alimentos de origem animal ou tomam suplementos que contêm esta vitamina, por isso a carência em vitamina B12 não é comum.

3.1.2.1.2. Minerais

Os oligoelementos são essenciais para os processos bioquímicos do metabolismo e estão envolvidos em processos imunológicos e processos inflamatórios, como queratinização e formação de melanina (Sousa *et al.*, 2019a). Na verdade a deficiência de vários minerais,

incluindo-se o ferro, zinco e selénio pode originar diversos prejuízos na função imunológica normal, incluindo disfunções nas respostas inata e adquirida, redução da produção do interferão Alfa (IFN - α) produzido pelos leucócitos, diminuição da capacidade de resposta das células fagocitárias, entre outros (Sarni *et al.*, 2010).

A inter-relação entre a nutrição e a imunidade foi consolidada no início da década de 70 (século XX) quando foram introduzidos testes imunológicos para a avaliação do estado nutricional. Entre as alterações imunológicas relacionadas com a desnutrição ou nutrição desequilibrada destacam-se o prejuízo na estrutura e função do timo, redução na função das células T, comprometimento da fagocitose, da resposta citocínica, e produção de anticorpos e afinidade antígeno-anticorpo (Junior e Silva, 2018). Na verdade, no tratamento nutricional, a suplementação funcional pode incluir substâncias como vitamina A, ácido fólico, vitamina D, vitamina B12, selénio, zinco, cobre; cada um exercendo efeitos diferentes sobre a psoríase (Junior e Silva, 2018). A maioria dos estudos têm demonstrado que o cuidado nutricional individualizado em cada paciente com psoríase promove uma maior estabilidade clínica, prevenindo as doenças crônicas não transmissíveis associadas à psoríase (Boehncke *et al.*, 2007; Ricketts, Rothe e Grant-Kels, 2010; Kanda, Hoashi e Saeki, 2020; Katsimbri *et al.*, 2021).

O selénio é um mineral essencial com um alto poder antioxidante e por isso ajuda a prevenir doenças crônicas não transmissíveis e a fortalecer o sistema imunológico, apresentando propriedades imunorreguladoras reconhecidas (Mattmiller, Carlson e Sordillo, 2013; Avery e Hoffmann, 2018). Este oligoelemento exerce diversas funções biológicas, principalmente quando integra proteínas (selenoproteínas), como a glutathione peroxidases ou tioredoxina reductases (Pona *et al.*, 2019). O selénio e as selenoproteínas regulam o processo inflamatório alterando a produção de células eicosanóides. Segundo Wacewicz *et al.* (2017) os níveis séricos de selénio em doentes com psoríase são significativamente mais baixos do que indivíduos sem a doença, evidenciando-se um maior desequilíbrio de pró/antioxidantes em doentes psoriáticos. Fontes alimentares ricas em selénio incluem crustáceos, pescado, aves, ovos (predominantemente gema) e grãos (Kieliszek, 2019).

O zinco é um oligoelemento essencial desempenhando um papel fundamental para o funcionamento do sistema imunológico, função reprodutora, desenvolvimento neurocomportamental, entre outros (Roohani *et al.*, 2013). Crê-se que a prevalência

global estimada de défice de zinco é de ~17% (Wessells e Brown, 2012), podendo variar entre 11 e 80% (Galetti *et al.*, 2016). Alguns estudos reportam uma relação entre níveis baixos de zinco sérico e uma série de condições dermatológicas, incluindo acne vulgar, rosácea, psoríase, lepra, doença de Behçet, leishmaniose cutânea, entre outras (Rostami Mogaddam *et al.*, 2014; Mogaddam *et al.*, 2017). Segundo Mogaddam *et al.* (2017) a suplementação oral de zinco parece ser um tratamento seguro e eficaz na melhoria dos sintomas das doenças supracitadas. Embora não existam muitos estudos sobre os níveis séricos de zinco em doentes psoriáticos, alguns investigadores relataram a eficácia da terapia oral com zinco (Nigam, 2005; Sadeghian, Ziaei e Nilforoushzadeh, 2011). Alguns alimentos ricos em zinco são os ovos (gema), ostras e camarão, sementes de abóbora e linhaça, carne de aves, leguminosas (feijão, grão-de-bico, amendoim), chocolate amargo e oleoginosas (amêndoas).

O cobre, tal como o zinco, é um oligoelemento essencial. O equilíbrio dos oligoelementos desempenha um papel vital na manutenção da saúde em geral e vários estudos demonstraram que níveis séricos baixos de cobre e zinco estão relacionados com desenvolvimento de doenças de pele (Lei *et al.*, 2019). Na verdade, as deficiências de cobre e zinco reduzem a atividade das enzimas relacionadas com a síntese de melanina, causando uma redução na produção da mesma, o que agrava o aparecimento de manchas brancas ou manchas de vitiligo (Zeng *et al.*, 2014). Também estão envolvidos com a fisiopatologia da psoríase (Basavaraj *et al.*, 2009). Segundo Nigam (2005) o cobre liga-se à globulina α_2 , promovendo a formação de ceruloplasmina, a qual está envolvida na eliminação de radicais livres produzidos em excesso, em doentes psoriáticos. Contudo, alguns estudos mostram resultados contraditórios. Por exemplo, Mattie, McElwee e Freedman (2008) realçam a importância do cobre como cofactor de várias enzimas, contudo, quando em excesso, pode induzir a produção de espécies reativas de oxigénio, promovendo ao desenvolvimento do stresse oxidativo e processos inflamatórios. Ala *et al.* (2013) também correlacionaram positivamente os níveis elevados de cobre com a gravidade da psoríase. Outros autores relataram a importância do tetratiomolibdato (agente quelante do cobre), desenvolvido inicialmente para tratar a doença de Wilson (Brewer, 2014), na melhoria da gravidade dos processos inflamatórios em várias doenças, incluindo-se hepatite, lesão cardíaca, fibrose pulmonar, cirrose e neoplasias (Kumar *et al.*, 2010).

Face ao exposto, o cobre ainda não está cientificamente comprovado como um oligoelemento essencial preponderante na prevenção e tratamento da psoríase. Mais estudos devem ser realizados para confirmar a sua ação terapêutica.

3.1.2.2. Macronutrientes

Os macronutrientes são componentes importantes para o organismo. Este grupo compreende os hidratos de carbono, proteínas e lípidos (ou gorduras) e são responsáveis por fornecer 90% do peso seco da dieta e 100% de energia.

Por se tratarem de macromoléculas, ou seja, constituintes químicos de elevado peso molecular, necessitam de ser hidrolisados em constituintes menores para que sejam absorvidos pelo organismo, dissociando-se nas suas unidades básicas: açúcares dos hidratos de carbono, ácidos gordos e glicerol das gorduras e aminoácidos das proteínas.

Muitos nutrientes estão envolvidos na formação de novos tecidos, na supressão da oxidação e na melhoria da cicatrização. A nutrição pode influenciar qualquer das fases do processo de cicatrização, sendo que a terapia nutricional adequada auxilia também na imunocompetência diminuindo o risco de infeção e inflamação.

3.1.2.2.1. Hidratos de carbono

Açúcares simples

A ingestão de açúcares simples, como a sacarose, pode potenciar a psoríase. Alimentos com elevado teor de frutose mostraram níveis aumentados de IL-17 (citocina) na corrente sanguínea (Sohrabi *et al.*, 2018). De facto, na psoríase ocorre uma expansão e ativação de células T (Th)1, Th17 e Th22, e um aumento da produção de citocinas que lhes estão associadas, de entre as quais se destacam o interferão (INF)- γ , o fator de necrose tumoral (TNF)- α , a IL-17 e a IL-22 (Torres e Filipe, 2014). Também a ingestão excessiva de glicose promove a diferenciação das células Th17, através da ativação da proteína Fator de Transformação do Crescimento-beta (TGF- β), como forma da suprarregulação da produção de espécies reativas de oxigénio libertadas pelas células T (Zhang *et al.*, 2019). De

facto, muitos estudos têm sido feitos, associando os hábitos alimentares e ingestão de certos macronutrientes com a psoríase. A IL-17 é um desses alvos. Esta citocina inflamatória secretada predominantemente pelos linfócitos Th17, mas também pelos macrófagos, células de Langerhans e mastócitos, tem um papel relevante na patogênese da psoríase através da estimulação da produção de mediadores inflamatórios levando à inflamação epidérmica. Face ao exposto, muitos dados reportados induzem a erros de interpretação. Por exemplo, vários autores descreveram que os hidratos de carbono, mais concretamente os açúcares simples como a glicose, são a fonte energética do processo de cicatrização, sendo importante para diversos tipos celulares, nomeadamente leucócitos, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais (Arnold e Barbul, 2006; Júnior, 2000). Contudo, a hiperglicemia também não é benéfica, pois prejudica a fagocitose, a função dos leucócitos e a quimiotaxia, aumentando a incidência de processos inflamatórios. Portanto, a ingestão de açúcares simples deve ser sempre controlada, no que toca ao controlo da fisiopatologia da psoríase.

Hidratos de carbono complexos

Contrariamente ao reportado anteriormente, sobre açúcares simples, a fibra dietética, inserida no grupo dos hidratos de carbono complexos, é considerada como benéfica na prevenção de processos inflamatórios sistémicos. Segundo Katsimbri *et al.* (2021) a quantidade, qualidade e fonte alimentar de hidratos de carbono são fatores que definem a capacidade inflamatória. Liu *et al.* (2002) num estudo realizado em 244 mulheres observaram uma associação positiva entre os níveis glicémicos e a sensibilidade à proteína C reativa. Resultados semelhantes foram descritos por outros autores, os quais demonstraram que um índice glicémico elevado promove um aumento dos níveis de IL-6 e TNF- α , juntamente com a concomitante diminuição de leptina e adiponectina (Bulló *et al.*, 2013). Na verdade, as citocinas pró-inflamatórias de maior relevância incluem a IL-6, TNF- α e IL-8. Num estudo realizado em 105 indivíduos baseado em restrições alimentares, mas com elevados teores de fibras dietéticas (farelo de arroz e farinha de casca de arroz) foram encontradas diminuições dos níveis de proteína C reativa e IL-6, em apenas 12 semanas de estudo (Edrisi *et al.*, 2018). Uma vez mais enfatizando a importância da dieta pouco calórica, mas seletiva em doentes com psoríase. Na verdade, as fibras são compostos de origem vegetal que não são digeridos pelo organismo e que podem ser encontrados em alguns alimentos como frutas, vegetais, grãos e cereais, por

exemplo. O consumo adequado de fibras na alimentação é importante para manter a saúde do intestino, combater e prevenir doenças, como a prisão de ventre, obesidade e diabetes e doenças auto-imunes como a psoríase (Komine, 2020).

3.1.2.2 Proteínas

Os efeitos da ingestão de proteínas sobre os processos inflamatórios e, conseqüentemente, agravamento da psoríase são ainda bastante controversos. Na verdade, existe uma associação entre a ingestão excessiva destes macronutrientes e o aumento dos níveis de biomarcadores inflamatórios, contudo, os estudos ainda são pouco conclusivos. Segundo Gögebakan *et al.* (2011) os doentes psoriáticos com restrições alimentares, ou seja, administrados com dietas hipoproteicas alcançaram uma redução maior dos níveis de proteína C reativa do que aqueles com dietas ricas em proteínas. Também Lopez-Legarrea *et al.* (2014) referiram que o tipo de proteínas presentes numa dieta hipocalórica afeta o processo inflamatório, nomeadamente a obesidade. Mais recentemente, Schwedhelm *et al.* (2017) referiram que o consumo de alimentos de carne vermelha e processados (e.g. enchidos) está relacionado com o aumento de marcadores de inflamação plasmática, nomeadamente o TNF- α . Na verdade, o TNF- α tem sido a citocina mais estudada, não só pela demonstração do aumento da sua expressão, tanto nas lesões cutâneas psoriáticas em placas, como no acompanhamento da severidade da doença. Por outro lado, devido à inflamação crónica provocada pela própria doença de pele, acredita-se que os doentes com psoríase estejam mais suscetíveis a desenvolver outras doenças associadas a processos inflamatórios como, por exemplo, resistência à insulina, modificações no perfil lipídico, obesidade e doenças cardiovasculares (Cohen *et al.*, 2018b).

Para além das proteínas de elevado valor biológico, algumas proteínas obtidas em alimentos vegetais estão descritas como prejudiciais para a fisiopatologia da psoríase. O glúten é uma proteína encontrada em alguns grãos de gramíneas, incluindo centeio, cevada e trigo. Na doença celíaca, a ingestão de cereais ricos em glúten promove um processo inflamatório na mucosa intestinal e atrofia das vilosidades. Evidências recentes sugerem que pacientes com psoríase apresentam intolerância silenciosa ao glúten, melhorando os sintomas cutâneos quando adotam uma dieta sem glúten (Rush e Bagel, 2011; Katsimbri *et al.*, 2021). Vários estudos demonstraram que doentes com psoríase e

doentes celíacos compartilham as mesmas vias inflamatórias e genéticas (Pona *et al.*, 2019; Bhatia *et al.*, 2014). Outro facto que pode explicar a ligação entre a psoríase e a doença celíaca está no perfil de libertação de citocinas, em que na psoríase e na doença celíaca, as células Th1 apresentam níveis aumentados e, conseqüentemente, produzem TNF- α e IL-2 (marcadores inflamatórios). O trigo sarraceno não contém glúten, o que o torna uma alternativa ao trigo e a outros cereais, ótimo para pessoas cujas crises de psoríase estão manifestamente relacionadas com a intolerância ao glúten (Huda *et al.*, 2021). O trigo sarraceno é ótimo pois contém baixo poder calórico, além disso contém proteínas de elevada qualidade (Huda *et al.* 2021).

Mais estudos devem ser realizados, contudo, Duarte, Barbosa e Rosa (2012) recomendam uma triagem de anticorpos para pacientes com psoríase moderada a grave ou aqueles com pustulose palmoplantar, pois vários doentes podem ser clinicamente assintomáticos ao glúten.

3.1.2.2.3. Lípidos

Os ácidos gordos, constituintes básicos dos lípidos ou gorduras, caracterizam-se pela sua estrutura hidrocarbonada e número de insaturações, como ácidos gordos saturados; monoinsaturados e polinsaturados (Wolters, 2005). Numa dieta estão presentes ambos os ácidos gordos, ou seja, os saturados e os insaturados, sendo os ácidos palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oleico (C18:1n-9), linoleico (C18:2n-6) e araquidónico (C20:4n-6), os predominantes nos alimentos (Katsimbri *et al.*, 2021). Ainda dentro do grupo dos ácidos gordos polinsaturados, reportam-se os essenciais, nomeadamente os n-3 e n-6 (Anez-Bustillos *et al.*, 2018). É do conhecimento geral que os ácidos gordos polinsaturados (AGP) atuam benéficamente em diversas doenças, tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças coronarianas, neoplasias, doenças inflamatórias e autoimunes (Simopoulos, 1991). Os AGP são considerados essenciais e podem ser divididos em duas categorias, de acordo com o posicionamento da dupla ligação a partir do átomo de carbono: a) ácido Linoleico (C18:2n-6) encontrado nas sementes de girassol, por exemplo, e convertido em ácidos gordos insaturados como o ácido araquidónico (AA) (C20:4n-6), que tem origem animal e está presente na carne vermelha e na gema do ovo; b) ácido linolénico (C18:3n-3), convertido em ácido eicosapentanoico (EPA, C20:5n-3)

e ácido docosaheptaenoico (DHA, C22:6n-3) (Sawane *et al.*, 2019). Estes dois últimos, EPA e DHA, encontram-se em peixes como salmão, cavalinha, truta, anchova, tainha, sardinha e atum e são sintetizados a partir do ácido linolénico que, por sua vez, é encontrado em óleos vegetais como canola e linhaça, soja, nozes e sementes.

Estudos epidemiológicos mostraram que os esquimós têm uma incidência muito baixa de doenças inflamatórias e autoimunes, facto associado com o tipo de dieta alimentar, atribuído à elevada ingestão de ácidos gordos ómega-3 (Passi, De Pità e Cocchi, 2004; Fodor *et al.*, 2014). Segundo os mesmos estudos, os óleos extraídos de peixes de água fria são ricos em EPA e DHA. Os ácidos gordos ómega-3 são, portanto, compostos bioativos fisiologicamente envolvidos em patologias, como as doenças cardiovasculares e doenças inflamatórias e imunológicas, como a artrite reumatoide, a asma, a doença inflamatória do intestino, a psoríase e o lúpus, modulando a sua evolução de forma positiva (Winiarska-Mieczan, Mieczan e Wójcik, 2020). Na verdade, os ácidos gordos ómega-3 podem alterar as funções das células com atividade inflamatória e os processos inflamatórios através da sua incorporação nos fosfolípidos das membranas das células inflamatórias. Esta mudança na composição dos ácidos gordos membranares permite garantir a fluidez das membranas e altera a formação de derivados lipídicos (Gammone *et al.*, 2019), o que pode influenciar a função das células envolvidas no processo de inflamação, promovendo uma alteração das ligações das citocinas aos receptores (Katsimbri *et al.* 2021).

Os ácidos gordos da família ómega-3 encontra-se predominantemente nas sementes, como linhaça e chia. Entre os cereais e as leguminosas, a aveia, o arroz, o feijão, a ervilha e a soja, constituem importantes fontes desses ácidos. A couve-flor, nabo, repolho, alho, alho francês são eficazes na prevenção da saúde cardiovascular, no controlo da pressão arterial, entre outras. O consumo de alho é benéfico em doentes com psoríase porque este tem a capacidades de inibir a atividade da lipoxigenase, uma enzima que está envolvida na cascata inflamatória causada pelo ácido araquidónico. Os pacientes com psoríase em regra geral apresentam na pele e nos tecidos adiposos altos níveis de ácido araquidónico. Para além disso, o alho contém elevados teores de vitamina C e selénio (Kaur *et al.*, 2021). As ovas de peixe também são importantes como alimentos funcionais para doentes com psoríase. São fontes alimentares ricas em DHA e EPA. O DHA e o EPA cujas propriedades anti-inflamatórias já foram referidas, promovem uma diminuição dos

sintomas inflamatórios associados com a psoríase. As ovas de peixe em geral possuem mais ômega-3 que os peixes (Zhang *et al.*, 2019).

3.2. Dieta cetogénica

Vários dermatologistas negaram, por vários anos e até décadas, a conexão entre hábitos e dietas alimentares com a prevalência e desenvolvimento de doenças de pele (Battaglia, Tanzola e Galdo, 2020). Contudo, é do conhecimento geral, que o tecido adiposo é um órgão endócrino essencial que secreta uma ampla gama de mediadores solúveis envolvidos na imunidade, inflamação, metabolismo de regulação e até apetite. Os mediadores solúveis produzidos e libertados pelo tecido adiposo possuem atividade pró-inflamatória. O tecido adiposo é um local crucial para a formação de adipocina pró-inflamatória (Jensen e Skov, 2016) subjacente às doenças dermatológicas.

Reduzir drasticamente os hidratos de carbono ingeridos é uma das estratégias mais clássicas para emagrecer e, tal como já foi referido anteriormente, a obesidade está intimamente relacionada com a psoríase. Um exemplo deste método de redução de açúcares é a dieta cetogénica, que surgiu nos anos 1920 como tratamento para a epilepsia, ganhando fama e reconhecimento pelos resultados obtidos na perda de peso (Murphy e Jenkins, 2019). O excesso de peso, em particular a massa gorda visceral pode afetar tanto a farmacodinâmica como a farmacocinética dos fármacos administrados a doentes psoriáticos (Barrea *et al.*, 2020). Segundo Castaldo *et al.* (2021) a estratégia da adoção de uma dieta cetónica desempenha um papel na melhoria dos parâmetros metabólicos importantes num curto intervalo de tempo. Barrea *et al.* (2020) defendem que a dieta cetónica promove uma perda de peso e uma redução da inflamação sistémica, diminuindo os sintomas de desconforto nos doentes psoriáticos, assumindo-se como uma via terapêutica de primeira linha em pacientes com psoríase e obesos. No entanto, a resposta a este tratamento pode variar de indivíduo para indivíduo devido à capacidade interindividual de manter a restrição de hidratos de carbono a longo prazo (Kuchkuntla, *et al.*, 2019).

Na dieta cetogénica clássica, o consumo de hidratos de carbono deve ser baixo (entre 4% e 10% das calorias diárias), enquanto o de gorduras pode atingir os 90%, não podendo ser nunca menor do que 60%. O restante aporte calórico é completado pelas proteínas

ingeridas. dieta cetogénica é uma dieta que tem estado na vanguarda para a melhoria de alguns sintomas em algumas patologias. Esta dieta consiste na redução drástica de hidratos de carbono, passando assim a alimentação a ser rica em gorduras e baixa em carboidratos. Assim, para fazer corretamente esta dieta deve-se eliminar o consumo de alimentos ricos em carboidratos, como a massa e pão, levando em especial ao aumento do consumo de alimentos ricos em gorduras boas, como abacate, sementes e manter a quantidade de proteína na alimentação (Castaldo *et al.*, 2021).

A nível bioquímico, a dieta cetogénica induz e mudança do metabolismo energético, estimulando a produção de corpos cetónicos (Locker *et al.*, 2020). Os corpos cetónicos são substâncias químicas produzidas pelo organismo quando, existe uma falta de insulina e o nosso corpo não é capaz de usar a glicose como fonte de energia e em vez desta começa a usar a gordura. Ocorre uma redução da glicose no sangue e um aumento dos corpos cetónicos sanguíneos e da função mitocondrial (Campanati *et al.*, 2017). As verduras estão incluídas nesta dieta, contudo as batatas, mandioca e a família das leguminosas (feijão, soja, lentilha, ervilha, etc) têm que ser abolidas. As frutas permitidas são o abacate e coco, pois são ricas em gordura. No campo das gorduras a manteiga, castanhas, azeite, também são permitidas. As únicas bebidas que podem ser ingeridas são água, café e chá e/ou infusões sem açúcar.

IV. CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença persistente e de longa duração, ou seja, é uma doença crónica e muito complexa. Havendo momentos em que a patologia melhora e outros em que piora, é uma doença em que ocorre uma alteração no ciclo de vida das células da pele, havendo uma acumulação das mesmas, com formação de placas epidérmicas. Nos últimos anos tem havido um forte incentivo para melhorar o conhecimento desta patologia e encontrar tratamentos mais eficazes para a terapêutica desta doença. Sabe-se que os componentes imunológicos e inflamatórios da doença dependem da interação de vários fatores, incluindo-se fatores genéticos e ambientais. Embora não exista cura, os tratamentos para a psoríase podem trazer um conforto acrescido para os doentes psoriáticos. Os tratamentos iniciais passam pela utilização de corticosteroides em que a longo prazo tornam-se um problema para o paciente, provocam fotossensibilidade e toxicidade. A descoberta de novos tratamentos, como a utilização de agentes biológicos conferem maior segurança e eficácia para os doentes com psoríase, observando-se melhores capacidades de tratamento, tornando-se, assim, mais uma alternativa para estes doentes.

Sabendo-se que esta patologia é crónica, ou seja, não tem cura garantida, torna-se um desafio ainda mais relevante para impulsionar estudos de novos fármacos e novas alternativas terapêuticas que auxiliem os tratamentos, ou seja, coadjuvantes do tratamento da psoríase. A dieta pode ser uma terapêutica coadjuvante na minimização dos sintomas desta patologia. O padrão alimentar estabelecido e associado a um bom estilo de vida, pode ter um papel importante no desenvolvimento da psoríase, ajudando na prevenção e tratamento. O controlo de algumas variáveis bioquímicas garantem maior estabilidade clínica, ajudando na prevenção de doenças crónicas associadas e proporcionando melhor qualidade de vida para o utente. Vários compostos ativos da nossa alimentação desempenham papéis relevantes na psoríase. Neste trabalho foram descritos os macro e micronutrientes mais importantes, enfatizando os alimentos que apresentam elevados teores desses mesmos compostos. Conclui-se que uma dieta hipocalórica em geral, traz benefícios para os doentes com psoríase, melhorando a qualidade de vida dos mesmos.

V. BIBLIOGRAFIA

Abenavoli, L., Milanović, M., Milić, N., Luzzza, F., Giuffrè, A. M. (2019). Olive oil antioxidants and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Review of Gastroenterology e Hepatology*, 13(8), 739-749.

Ala, S., Shokrzadeh, M., Golpour, M., Salehifar, E., Alami, M., Ahmadi, A. (2013). Zinc and copper levels in Iranian patients with psoriasis: a case control study. *Biological Trace Element Research*, 153(1), 22-27.

Aldredge, L. M., Higham, R. C. (2018). Manifestations and management of difficult-to-treat psoriasis. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 10(4), 189-197.

Al-Katib, S. R., Al-Wakeel, H. A., Al-Rawaf, R. F. (2018). Role of vitamin C as antioxidant in psoriasis patients treated with NB-UVB phototherapy. *Indian Journal of Public Health Research e Development*, 9(10), 375-380.

Alniemi, D. T., Wetter, D. A., Bridges, A. G., el-Azhary, R. A., Davis, M. D., Camilleri, M. J., McEvoy, M. T. (2017). Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, etiologic associations, treatments, and outcomes in a series of 28 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *International Journal of Dermatology*, 56(4), 405-414.

Alotaibi, H. A. (2018). Effects of weight loss on psoriasis: a review of clinical trials. *Cureus*, 10(10), e3491.

Anez-Bustillos, L., Dao, D. T., Fell, G. L., Baker, M. A., Gura, K. M., Bistrrian, B. R., Puder, M. (2018). Redefining essential fatty acids in the era of novel intravenous lipid emulsions. *Clinical Nutrition*, 37(3), 784-789.

Arakawa, A., Siewert, K., Stöhr, J., Besgen, P., Kim, S. M., Rühl, G., Prinz, J. C. (2015). Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *Journal of Experimental Medicine*, 212(13), 2203-2212.

Arnold, M., Barbul, A. (2006). Nutrition and wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7S), 42S-58S.

Arnone, M., Takahashi, M. D. F., Carvalho, A. V. E. D., Bernardo, W. M., Bressan, A. L., Ramos, A. M. C., Jaime, T. J. (2019). Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis-Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 94(2), 76-107.

Arora, R., Katiyar, S. S., Kushwah, V., Jain, S. (2017). Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carrier-based nanotherapeutics in treatment of psoriasis: a comparative study. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14(2), 165-177.

Avery, J. C., Hoffmann, P. R. (2018). Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*, 10(9), 1203.

Ayala-Fontánez, N., Soler, D. C., McCormick, T. S. (2016). Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis*, 6, 7-32.

Babina, M., Artuc, M., Guhl, S., Zuberbier, T. (2017). Retinoic acid negatively impacts proliferation and MCTC specific attributes of human skin derived mast cells, but reinforces allergic stimulability. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 525.

Baer-Nawrocka, A., Sadowski, A. (2019). Food security and food self-sufficiency around the world: A typology of countries. *PloS One*, 14(3), e0213448.

Bakshi, H., Nagpal, M., Singh, M., Dhingra, G. A., Aggarwal, G. (2020). Treatment of psoriasis: a comprehensive review of entire therapies. *Current Drug Safety*, 15(2), 82-104.

Barrea, L., Megna, M., Cacciapuoti, S., Frias-Toral, E., Fabbrocini, G., Savastano, S., Muscogiuri, G. (2020). Very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with psoriasis and obesity: an update for dermatologists and nutritionists. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-17.

Basavaraj, K. H., Darshan, M. S., Shanmugavelu, P., Rashmi, R., Mhatre, A. Y., Dhanabal, S. P., Rao, K. S. J. (2009). Study on the levels of trace elements in mild and severe psoriasis. *Clinica Chimica Acta*, 405(1-2), 66-70.

Battaglia, A., Tanzola, R., Galdo, G. (2020). The role of ketogenic diet in acne and psoriasis. *Pharmacology Online*, 3, 24-29.

- Béani, J. C., Jeanmougin, M., Schmutz, J. L. (2019). Photothérapies du psoriasis. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 146(6-7), pp. 450-453. Elsevier Masson.
- Bechet, P. E. (1936). Psoriasis: A brief historical review. *Archives of Dermatology and Syphilology*, 33(2), 327-334.
- Berger, T. G., Kiesewetter, F., Maczek, C., Bauer, N., Lueftl, M., Schuler, G., Simon Jr, M. (2006). Psoriasis confined strictly to vitiligo areas—a Koebner-like phenomenon?. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 20(2), 178-183.
- Bergman, P., Brighenti, S. (2020). Targeted Nutrition in Chronic Disease. *Nutrients*, 12, 1682.
- Bhatia, B. K., Millsop, J. W., Debbaneh, M., Koo, J., Linos, E., Liao, W. (2014). Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(2), 350-358.
- Bigliardi, P. L., Stammer, H., Jost, G., Rufli, T., Büchner, S., Bigliardi-Qi, M. (2007). Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(6), 979-988.
- Boehncke, S., Thaci, D., Beschmann, H., Ludwig, R. J., Ackermann, H., Badenhoop, K., Boehncke, W. H. (2007). Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *British Journal of Dermatology*, 157(6), 1249-1251.
- Boehncke, W. H. (2018). Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Frontiers in Immunology*, 9, 579.
- Booth, S. L. (2009). Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annual Review of Nutrition*, 29, 89-110.
- Bowcock, A. M., Krueger, J. G. (2005). Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nature Reviews Immunology*, 5(9), 699-711.
- Brazzelli, V., Grasso, V., Fornara, L., Moggio, E., Gamba, G., Villani, S., Borroni, G. (2010). Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 23(3), 911-916.

Brewer, G. J. (2014). The promise of copper lowering therapy with tetrathiomolybdate in the cure of cancer and in the treatment of inflammatory disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 372-378.

Briganti, S., Picardo, M. (2003). Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 17(6), 663-669.

Bruins, M. J., Van Dael, P., Eggersdorfer, M. (2019). The role of nutrients in reducing the risk for noncommunicable diseases during aging. *Nutrients*, 11(1), 85.

Bryld, L. E., Sorensen, T. I., Andersen, K. K., Jemec, G. B., Baker, J. L. (2010). High body mass index in adolescent girls precedes psoriasis hospitalization. *Acta Dermato-Venereologica*, 90(5), 488-493.

Budreviciute, A., Damiati, S., Sabir, D. K., Onder, K., Schuller-Goetzburg, P., Plakys, G., Kodzius, R. (2020). Management and prevention strategies for non-communicable diseases (NCDs) and their risk factors. *Frontiers in Public Health*, 8, 788.

Bulló, M., Casas, R., Portillo, M. P., Basora, J., Estruch, R., Garcia-Arellano, A., Salas-Salvadó, J. (2013). Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(5), 443-450.

Burton, K. A., Ashack, K. A., Khachemoune, A. (2016). Case: Inverse Psoriasis. *The Dermatologist*, 24(6), 1-5.

Calder, P. C. (2010). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2(3), 355-374.

Campanati, A., Goteri, G., Simonetti, O., Ganzetti, G., Giuliadori, K., Giuliano, A., Offidani, A. (2009). Angiogenesis in psoriatic skin and its modifications after administration of etanercept: videocapillaroscopic, histological and immunohistochemical evaluation. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 22(2), 371-377.

- Cao, H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of Endocrinology*, 220(2), T47-T59.
- Capon, F., Burden, A. D., Trembath, R. C., Barker, J. N. (2012). Psoriasis and other complex trait dermatoses: from Loci to functional pathways. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3), 915-922.
- Capon, F. (2017). The genetic basis of psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2526.
- Carretero, G., Ribera, M., Belinchón, I., Carrascosa, J. M., Puig, L., Ferrandiz, C. (2013). Psoriasis group of the AEDV. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 104(7), 598-616.
- Castaldo, G., Pagano, I., Grimaldi, M., Marino, C., Molettieri, P., Santoro, A., Rastrelli, L. (2021). Effect of very-low-calorie ketogenic diet on psoriasis patients: A nuclear magnetic resonance-based metabolomic study. *Journal of Proteome Research*, 20(3), 1509-1521.
- Castro, A. P. B. M. (2006). Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *Jornal de Pediatria*, 82(5), S166-S172.
- Chang, H. K., Hou, W. S. (2015). Retinoic acid modulates interferon- γ production by hepatic natural killer T cells via phosphatase 2A and the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Journal of Interferon e Cytokine Research*, 35(3), 200-212.
- Chernova, V., Noha, V. (2019). A study of the characteristics of food import dependence of the countries. *Amazonia Investiga*, 8(24), 484-492.
- Claeys, E., Vermeire, K. (2019). Immunosuppressive drugs in organ transplantation to prevent allograft rejection: Mode of action and side effects. *Journal of Immunological Sciences*, 3(4), 14-21.
- Cohen, A. D., Dreiherr, J., Shapiro, Y., Vidavsky, L., Vardy, D. A., Davidovici, B., Meyerovitch, J. (2008a). Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(5), 585-589.

Cohen, A. D., Sherf, M., Vidavsky, L., Vardy, D. A., Shapiro, J., Meyerovitch, J. (2008b). Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatology*, 216(2), 152-155.

Coimbra, S., Oliveira, H., Reis, F., Belo, L., Rocha, S., Quintanilha, A., Santos-Silva, A. (2010). Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(12), 1386-1394.

Combs Jr, G. F., McClung, J. P. (2016). *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health*. Academic press.

Cornillier, H., Giraudeau, B., Samimi, M., Munck, S., Hacard, F., Jonville-Bera, A. P., Maruani, A. (2019). Effect of diet in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Acta Dermato-Venereologica*, 99(1-2), 127-132.

Cuellar-Barboza, A., Ocampo-Candiani, J., Herz-Ruelas, M. E. (2018). A practical approach to the diagnosis and treatment of adult erythroderma. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 109(9), 777-790.

Debbaneh, M., Millsop, J. W., Bhatia, B. K., Koo, J., e Liao, W. (2014). Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss interventions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(1), 133-140.

Deed, G., Barlow, J., Kawol, D., Kilov, G., Sharma, A., e Yu Hwa, L. (2015). Diet and diabetes. *Australian Family Physician*, 44(5), 288-292.

Del Duca, E., Farnetani, F., De Carvalho, N., Bottoni, U., Pellacani, G., e Nisticò, S. P. (2017). Superiority of a vitamin B12-containing emollient compared to a standard emollient in the maintenance treatment of mild-to-moderate plaque psoriasis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 30(4), 439-444.

Dhibi, M., Brahmi, F., Mnari, A., Houas, Z., Chargui, I., Bchir, L., Hammami, M. (2011). The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Nutrition e Metabolism*, 8(1), 1-12.

Diba, S., Kartika, I., Salfitri, N. (2019). A successful treatment of a rare case of dermatitis herpetiformis. In *Journal of Physics: Conference Series*, 1246(1), p. 012028. IOP Publishing.

Dogra, S., Yadav, S. (2014). Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *International Journal of Dermatology*, 53(5), 525-538.

Duarte, G., Barbosa, L. O., Rosa, M. E. A. (2012). The management of psoriasis through diet. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 2, 45-53.

Edrisi, F., Salehi, M., Ahmadi, A., Fararoei, M., Rusta, F., Mahmoodianfard, S. (2018). Effects of supplementation with rice husk powder and rice bran on inflammatory factors in overweight and obese adults following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 57(2), 833-843.

Elmas, Ö. F., Demirbaş, A., Kutlu, Ö., Bağcıer, F., Metin, M. S., Özyurt, K., Lotti, T. (2020). Psoriasis and COVID-19: A narrative review with treatment considerations. *Dermatologic Therapy*, e13858.

Enderby, C., Keller, C. A. (2015). An overview of immunosuppression in solid organ transplantation. *American Journal Management Care*, 21(1 Suppl), s12-23.

Enlund, F., Samuelsson, L., Enerbäck, C., Inerot, A., Wahlström, J., Yhr, M., Swanbeck, G. (1999). Analysis of three suggested psoriasis susceptibility loci in a large Swedish set of families: confirmation of linkage to chromosome 6p (HLA region), and to 17q, but not to 4q. *Human Heredity*, 49(1), 2-8.

Feldmeyer, L., Heidemeyer, K., Yawalkar, N. (2016). Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), 1214.

FEN (2014). Eating Habits. Fundación Española De La Nutrición. Disponível em: <http://www.fen.org.es/blog/habitos-alimentarios/>

Freitas, L. P., Nunes, C., Tamasia, G. A., Vicentini, M. S. (2020). Influence of food in the clinical framework of psoriasis patients. *Revista Saúde em Foco*, 12, 398-412.

Fodor, J. G., Helis, E., Yazdekhesti, N., Vohnout, B. (2014). “Fishing” for the origins of the “Eskimos and heart disease” story: facts or wishful thinking?. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(8), 864-868.

França, K., Jafferany, M. (2016). *Stress and Skin Disorders*. Switzerland: Springer International Publishing.

Freiman, A., Barankin, B. (2013). Psoriasis. *Canadian Medical Association Journal*, 185(3), E174.

Fu, Y., Wang, X., Kong, W. (2018). Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *British Journal of Pharmacology*, 175(8), 1173-1189.

Gabriele, M., Pucci, L. (2017). Diet bioactive compounds: Implications for oxidative stress and inflammation in the vascular system. *Endocrine, Metabolic e Immune Disorders-Drug Targets*, 17(4), 264-275.

Galetti, V., Mitchipè, C. E. S., Kujinga, P., Tossou, F., Hounhouigan, D. J., Zimmermann, M. B., Moretti, D. (2016). Rural Beninese children are at risk of zinc deficiency according to stunting prevalence and plasma zinc concentration but not dietary zinc intakes. *The Journal of Nutrition*, 146(1), 114-123.

Gammone, M. A., Riccioni, G., Parrinello, G., D’Orazio, N. (2019). Omega-3 polyunsaturated fatty acids: benefits and endpoints in sport. *Nutrients*, 11(1), 46.

Ganapathy, S., Vedam, V., Rajeev, V., Arunachalam, R. (2017). Autoimmune disorders-immunopathogenesis and potential therapies. *Journal of Young Pharmacists*, 9(1), 14-22.

Ghanbari Shendi, E., Sivri Ozay, D., Ozkaya, M. T., Ustunel, N. F. (2018). Changes occurring in chemical composition and oxidative stability of virgin olive oil during storage. *Oilseeds and Fats, Crops and Lipids*, 25(6), A602.

Ghosh, J. S. (2018). Dietary and nutritional factors in psoriasis. *Nutricional Food Science International Journal*, 6(5), 555699.

Gisoni, P., Bellinato, F., Girolomoni, G. (2020). Topographic differential diagnosis of chronic plaque psoriasis: challenges and tricks. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3594.

- Gögebakan, Ö., Kohl, A., Osterhoff, M. A., van Baak, M. A., Jebb, S. A., Papadaki, A., Pfeiffer, A. F. (2011). Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: the diet, obesity, and genes (DiOGenes) study: a randomized, controlled trial. *Circulation*, 124(25), 2829-2838.
- Griffiths, C. E., Barker, J. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*, 370(9583), 263-271.
- Gross, J. J., Jazaieri, H. (2014). Emotion, emotion regulation, and psychopathology: An affective science perspective. *Clinical Psychological Science*, 2(4), 387-401.
- Harvima, I. T., Nilsson, G., Suttle, M. M., Naukkarinen, A. (2008). Is there a role for mast cells in psoriasis?. *Archives of Dermatological Research*, 300(9), 461-478.
- Heath, M. S., Sahni, D. R., Curry, Z. A., Feldman, S. R. (2018). Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. *Expert Opinion on Drug Metabolism e Toxicology*, 14(9), 919-927.
- Huda, M. N., Lu, S., Jahan, T., Ding, M., Jha, R., Zhang, K., Zhou, M. (2021). Treasure from garden: Bioactive compounds of buckwheat. *Food Chemistry*, 335, 127653.
- Icen, M., Crowson, C. S., McEvoy, M. T., Dann, F. J., Gabriel, S. E., Kremers, H. M. (2009). Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(3), 394-401.
- Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Fernandez Del Campo, S. S., Samouda, H., La Frano, M. R., Bohn, T. (2020). Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients*, 12(6), 1562.
- Jacobi, A., Mayer, A., Augustin, M. (2015). Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatology and Therapy*, 5(1), 1-18.
- Jeevani, T. (2011). Diet for Diabetics and their Limitations. *Journal Diabetes Metabolism*, 2(168), 2-9.
- Jensen, P., Skov, L. (2016). Psoriasis and obesity. *Dermatology*, 232(6), 633-639.

- Ji, Y. Z., Liu, S. R. (2019). Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Bioscience Reports*, 39(12).
- Johnston, A., Arnadottir, S., Gudjonsson, J. E., Aphale, A., Sigmarsdottir, A. A., Gunnarsson, S. I., Valdimarsson, H. (2008). Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *British Journal of Dermatology*, 159(2), 342-350.
- Júnior, J. C. M. (2000). Desnutrição e Cicatrização de Feridas. In: Waitzberg, D.L., editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ª ed ed. São Paulo: Editora Atheneu.
- Junior, J. F., Silva, J. A. (2018). The influence of nutritional status and food consumption in psoriasis. *International Journal of Family e Community Medicine*, 2(4), 238-243.
- Kanda, N., Hoashi, T., Saeki, H. (2020). Nutrition and psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5405.
- Kany, S., Vollrath, J. T., Relja, B. (2019). Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6008.
- Katsimbri, P., Korakas, E., Kountouri, A., Ikonomidis, I., Tsougos, E., Vlachos, D., Lambadiari, V. (2021). The effect of antioxidant and anti-inflammatory capacity of diet on psoriasis and psoriatic arthritis phenotype: nutrition as therapeutic tool?. *Antioxidants*, 10(2), 157.
- Kaulmann, A., Bohn, T. (2014). Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutrition Research*, 34(11), 907-929.
- Kaur, A. P., Bhardwaj, S., Dhanjal, D. S., Nepovimova, E., Cruz-Martins, N., Kuča, K., Kumar, D. (2021). Plant prebiotics and their role in the amelioration of diseases. *Biomolecules*, 11(3), 440.
- Kharaeva, Z., Gostova, E., De Luca, C., Raskovic, D., Korkina, L. (2009). Clinical and biochemical effects of coenzyme Q10, vitamin E, and selenium supplementation to psoriasis patients. *Nutrition*, 25(3), 295-302.

- Kieliszek, M. (2019). Selenium—fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules*, 24(7), 1298.
- Kim, W. B., Jerome, D., Yeung, J. (2017). Diagnosis and management of psoriasis. *Canadian Family Physician*, 63(4), 278-285.
- Komine, M. (2020). Recent advances in psoriasis research; the clue to mysterious relation to gut microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2582.
- Kondelkova, K., Krejsek, J., Borska, L., Fiala, Z., Hamakova, K., Ettler, K., Andrys, C. (2014). Membrane and soluble T oll-like receptor 2 in patients with psoriasis treated by G oeckerman therapy. *International Journal of Dermatology*, 53(11), e512-e517.
- Koppe, L., Cassani de Oliveira, M., Fouque, D. (2019). Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. *Nutrients*, 11(9), 2071.
- Krishnamurthy, K., Walker, A., Gropper, C. A., Hoffman, C. (2010). To treat or not to treat? Management of guttate psoriasis and pityriasis rosea in patients with evidence of group A Streptococcal infection. *Journal of Drugs in Dermatology*, 9(3), 241-250.
- Kuang, Y., Shen, M., Wang, Q., Xiao, Y., Lv, C., Luo, Y., Chen, X. (2020). Association of outdoor activity restriction and income loss with patient-reported outcomes of psoriasis during the COVID-19 pandemic: A web-based survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 670-672.
- Kuchkuntla, A. R., Shah, M., Velapati, S., Gershuni, V. M., Rajjo, T., Nanda, S., Mundi, M. S. (2019). Ketogenic diet: an endocrinologist perspective. *Current Nutrition Reports*, 8(4), 402-410.
- Kumar, P., Yadav, A., Patel, S. N., Islam, M., Pan, Q., Merajver, S. D., Teknos, T. N. (2010). Tetrathiomolybdate inhibits head and neck cancer metastasis by decreasing tumor cell motility, invasiveness and by promoting tumor cell anoikis. *Molecular Cancer*, 9(1), 1-11.

Kumar, S., Han, J., Li, T., Qureshi, A. A. (2013). Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(10), 1293-1298.

Kumar, A., Palfrey, H. A., Pathak, R., Kadowitz, P. J., Gettys, T. W., Murthy, S. N. (2017). The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutrition e Metabolism*, 14(1), 1-12.

Kumar Singh, A., Cabral, C., Kumar, R., Ganguly, R., Kumar Rana, H., Gupta, A., Pandey, A. K. (2019). Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency. *Nutrients*, 11(9), 2216.

Kutlu, Ö., Metin, A. (2020). A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic?. *Dermatologic Therapy*, 28(3), e14623.

Kutlu, Ö., Güneş, R., Coerd, K., Metin, A., Khachemoune, A. (2020). The effect of the “stay-at-home” policy on requests for dermatology outpatient clinic visits after the COVID-19 outbreak. *Dermatologic Therapy*, 33(4), e13581.

Lande, R., Botti, E., Jandus, C., Dojcinovic, D., Fanelli, G., Conrad, C., Frasca, L. (2014). The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nature Communications*, 5(1), 1-16.

Lanna, C., Mancini, M., Gaziano, R., Cannizzaro, M. V., Galluzzo, M., Talamonti, M., Bianchi, L. (2019). Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. *Cell Cycle*, 18(20), 2581-2589.

Lei, L., Su, J., Chen, J., Chen, W., Chen, X., Peng, C. (2019). Abnormal serum copper and zinc levels in patients with psoriasis: A meta-analysis. *Indian Journal of Dermatology*, 64(3), 224-230.

Li, J., Wang, H., Rosenberg, P. A. (2009). Vitamin K prevents oxidative cell death by inhibiting activation of 12-lipoxygenase in developing oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 87(9), 1997-2005.

- Lin, X., Meng, X., Song, Z. (2019). Homocysteine and psoriasis. *Bioscience Reports*, 39(11), BSR20190867.
- Liu, S., Manson, J. E., Buring, J. E., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Ridker, P. M. (2002). Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(3), 492-498.
- Locker, F., Leitner, J., Aminzadeh-Gohari, S., Weber, D. D., Sanio, P., Koller, A., Lang, R. (2020). The influence of ketogenic diets on psoriasiform-like skin inflammation. *The Journal of Investigative Dermatology*, 140(3), 707-710.
- Lopez-Legarrea, P., de la Iglesia, R., Abete, I., Navas-Carretero, S., Martinez, J. A., Zulet, M. A. (2014). The protein type within a hypocaloric diet affects obesity-related inflammation: the RESMENA project. *Nutrition*, 30(4), 424-429.
- Lordan, R., Zabetakis, I., Tsoupras, A. (2021). Inflammation and chronic diseases: The polar lipid link. In: *Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings*, 70(1), p. 70.
- Lui, H. (2016). Plaque psoriasis: Practise essentials, overview, pathophysiology. *Medscape*.
- Lykkesfeldt, J., Michels, A. J., Frei, B. (2014). Vitamin C. *Advances in Nutrition*, 5(1), 16-18.
- Mansouri, Y., Goldenberg, G. (2015). New systemic therapies for psoriasis. *Cutis*, 95(3), 155-160.
- Marinoni, B., Ceribelli, A., Massarotti, M. S., Selmi, C. (2014). The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Autoimmunity Highlights*, 5(1), 9-19.
- Mattie, M. D., McElwee, M. K., Freedman, J. H. (2008). Mechanism of copper-activated transcription: activation of AP-1, and the JNK/SAPK and p38 signal transduction pathways. *Journal of Molecular Biology*, 383(5), 1008-1018.

- Mattmiller, S. A., Carlson, B. A., Sordillo, L. M. (2013). Regulation of inflammation by selenium and selenoproteins: impact on eicosanoid biosynthesis. *Journal of Nutritional Science*, 2.
- Mehta, N. N., Yu, Y., Saboury, B., Foroughi, N., Krishnamoorthy, P., Raper, A., Gelfand, J. M. (2011). Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography–computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Archives of Dermatology*, 147(9), 1031-1039.
- Melhorn, S. (2017). Dithranol. *Der Hautarzt*, 68(5), 421-423.
- Mikrou, T., Pantelidou, E., Parasyri, N., Papaioannou, A., Kapsokefalou, M., Gardeli, C., Mallouchos, A. (2020). Varietal and geographical discrimination of greek monovarietal extra virgin olive oils based on squalene, tocopherol, and fatty acid composition. *Molecules*, 25(17), 3818.
- Miles, S. L., Fischer, A. P., Joshi, S. J., Niles, R. M. (2015). Ascorbic acid and ascorbate-2-phosphate decrease HIF activity and malignant properties of human melanoma cells. *BMC Cancer*, 15(1), 1-12.
- Mofarrah, R., Mofarrah, R., Amiri, K. J., Tabar, M. M., Kränke, B. (2020). Beta-blocker bisoprolol induced psoriasis. *Nasza Dermatologia Online*, 11(1), 1-3.
- Mogaddam, M. R., Ardabili, N. S., Maleki, N., Chinifroush, M. M., Fard, E. M. (2017). Evaluation of the serum zinc level in patients with vitiligo. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 34(2), 116-119.
- Molina-Leyva, A., Cuenca-Barrales, C., Vega-Castillo, J. J., Ruiz-Carrascosa, J. C., Ruiz-Villaverde, R. (2019). Adherence to Mediterranean diet in Spanish patients with psoriasis: cardiovascular benefits?. *Dermatologic Therapy*, 32(2), e12810.
- Mucida, D., Cheroutre, H. (2007). TGF β and retinoic acid intersect in immune-regulation. *Cell Adhesion e Migration*, 1(3), 142-144.

- Murphy, E. A., Jenkins, T. J. (2019). A ketogenic diet for reducing obesity and maintaining capacity for physical activity: hype or hope?. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 22(4), 314-319.
- Myriam, M., Sabatier, M., Steiling, H., Williamson, G. (2006). Skin bioavailability of dietary vitamin E, carotenoids, polyphenols, vitamin C, zinc and selenium. *British Journal of Nutrition*, 96(2), 227-238.
- Na, L., Wu, X., Feng, R., Li, J., Han, T., Lin, L., Sun, C. (2015). The Harbin cohort study on diet, nutrition and chronic non-communicable diseases: study design and baseline characteristics. *PLoS One*, 10(4), e0122598.
- Nachbar, F., Korting, H. C. (1995). The role of vitamin E in normal and damaged skin. *Journal of Molecular Medicine*, 73(1), 7-17.
- Naldi, L., Chatenoud, L., Linder, D., Fortina, A. B., Peserico, A., Virgili, A. R., La Vecchia, C. (2005). Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *Journal of Investigative Dermatology*, 125(1), 61-67.
- Naldi, L. (2016). Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckland, NZ)*, 6(1), 65.
- Nast, A., Boehncke, W. H., Mrowietz, U., Ockenfels, H. M., Philipp, S., Reich, K., Rzany, B. (2012). German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Archives of Dermatological Research*, 304(2), 87-113.
- Neimann, A. L., Shin, D. B., Wang, X., Margolis, D. J., Troxel, A. B., Gelfand, J. M. (2006). Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(5), 829-835.
- Ni, C., Chiu, M. W. (2014). Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 7, 119-132.
- Nigam, P. K. (2005). Serum zinc and copper levels and Cu: Zn ratio in psoriasis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 71(3), 205-6.

NPF (2020). Get the facts about psoriasis and psoriatic arthritis. *National Psoriasis Foundation*. Disponível em: www.psoriasis.org.

Osmola-Mańkowska, A., Teresiak-Mikołajczak, E., Skrzypczak-Zielińska, M., Adamski, Z. (2018). Genetic polymorphism in psoriasis and its meaning for the treatment efficacy in the future. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 35(4), 331-337.

Owen, L., Corfe, B. (2017). The role of diet and nutrition on mental health and wellbeing. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(4), 425-426.

Özdemir, M., Yüksel, M., Gökbel, H., Okudan, N., e Mevlitoğlu, I. (2012). Serum leptin, adiponectin, resistin and ghrelin levels in psoriatic patients treated with cyclosporin. *The Journal of Dermatology*, 39(5), 443-448.

Pan, M. H., Maresz, K., Lee, P. S., Wu, J. C., Ho, C. T., Popko, J., Badmaev, V. (2016). Inhibition of TNF- α , IL-1 α , and IL-1 β by pretreatment of human monocyte-derived macrophages with menaquinone-7 and cell activation with TLR agonists in vitro. *Journal of Medicinal Food*, 19(7), 663-669.

Panasiti, M. S., Ponsi, G., Violani, C. (2020). Emotions, Alexithymia, and Emotion Regulation in Patients With Psoriasis. *Frontiers in Psychology*, 11, 836.

Parisi, R., Symmons, D. P., Griffiths, C. E., Ashcroft, D. M. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(2), 377-385.

Parrish, J. A., Fitzpatrick, T. B., Tanenbaum, L., Pathak, M. A. (1974). Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *New England Journal of Medicine*, 291(23), 1207-1211.

Passi, S., De Pità, O., Cocchi, M. (2004). Psoriasis and diet. *Progress in Nutrition*, 6(4), 231-247.

Perera, G. K., Di Meglio, P., Nestle, F. O. (2012). Psoriasis. *Annual Review of Pathology*, 7, 385-422.

Peres, E. (1994). *Saber comer para melhor viver*. Lisboa, Editorial Caminho.

- Pinto, G. M., Filipe, P. (2011). Normas de boa prática para o tratamento da psoríase em placas em idade não pediátrica com biológicos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, 531-553.
- Pona, A., Haidari, W., Kolli, S. S., Feldman, S. R. (2019). Diet and psoriasis. *Dermatology Online Journal*, 25(2), 1-25.
- Potter, K. A., Motaparthy, K., Schoch, J. J. (2018). Erythrodermic psoriasis after discontinuation of ixekizumab. *JAAD Case Reports*, 4(1), 22-23.
- PSOPortugal (2021). O que é a psoríase. Associação Portuguesa da Psoríase. [Em linha]. Disponível em: <https://psoportugal.pt/o-que-e-a-psoriase/>. [Consultado em 28/01/2021].
- Pullar, J., Allen, L., Townsend, N., Williams, J., Foster, C., Roberts, N., Wickramasinghe, K. (2018). The impact of poverty reduction and development interventions on non-communicable diseases and their behavioural risk factors in low and lower-middle income countries: a systematic review. *PLoS One*, 13(2), e0193378.
- Ran, D., Cai, M., Zhang, X. (2019). Genetics of psoriasis: a basis for precision medicine. *Precision Clinical Medicine*, 2(2), 120-130.
- Ravera, A., Carubelli, V., Sciatti, E., Bonadei, I., Gorga, E., Cani, D., Lombardi, C. (2016). Nutrition and cardiovascular disease: finding the perfect recipe for cardiovascular health. *Nutrients*, 8(6), 363.
- Rendon, A., Schäkel, K. (2019). Psoriasis pathogenesis and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1475.
- Ricketts, J. R., Rothe, M. J., Grant-Kels, J. M. (2010). Nutrition and psoriasis. *Clinics in Dermatology*, 28(6), 615-626.
- Rochette-Egly, C., Germain, P. (2009). Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs). *Nuclear Receptor Signaling*, 7(1), nrs-07005.
- Rodrigo, F., Gomes, M., Mayer-da-Silva, M., Filipe, P. (2010). *Dermatologia - Ficheiro Clínico e Terapêutico*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Rongioletti, F., Burlando, M., Parodi, A. (2010). Adverse effects of biological agents in the treatment of psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 11(1), 35-37.

Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 18(2), 144-157.

Rostami Mogaddam, M., Safavi Ardabili, N., Maleki, N., Soflaee, M. (2014). Correlation between the severity and type of acne lesions with serum zinc levels in patients with acne vulgaris. *BioMed Research International*, 2014.

Roy, K., Forman, S. B. (2021). Miscellaneous Topical Agents. In: Wolverton, S., e Wu, J. (2021) *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy* (Fourth Edition), 624-630.

Rubin, L. P., Ross, A. C., Stephensen, C. B., Bohn, T., Tanumihardjo, S. A. (2017). Metabolic effects of inflammation on vitamin A and carotenoids in humans and animal models. *Advances in Nutrition*, 8(2), 197-212.

Rush, M., Bagel, J. (2011). The Role of a Gluten-Free Diet in Psoriasis. In: *Psoriasis Forum*, 17(4), pp. 254-258. Sage CA: Los Angeles.

Sadeghian, G., Ziaei, H., Nilforoushzadeh, M. A. (2011). Treatment of localized psoriasis with a topical formulation of zinc pyrithione. *Acta Dermatoven APA*, 20(4), 187-90.

Samarasekera, E. J., Sawyer, L., Wonderling, D., Tucker, R., Smith, C. H. (2013). Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *British Journal of Dermatology*, 168(5), 954-967.

Sanchez, A. P. G. (2010). Imunopatogênese da psoríase. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(5), 747-749.

Sarni, R. O. S., Souza, F. I. S., Cocco, R. R., Mallozi, M. C., Solé, D. (2010). Micronutrients, immunologic system and allergic diseases. *Revista Brasileira Alergologia Imunopatologia*, 33(1), 8-13.

Sawane, K., Nagatake, T., Hosomi, K., Hirata, S. I., Adachi, J., Abe, Y., Kunisawa, J. (2019). Dietary omega-3 fatty acid dampens allergic rhinitis via eosinophilic production

of the anti-allergic lipid mediator 15-Hydroxyeicosapentaenoic acid in mice. *Nutrients*, 11(12), 2868.

Schadler, E. D., Ortel, B., Mehlis, S. L. (2019). Biologics for the primary care physician: review and treatment of psoriasis. *Disease-a-Month*, 65(3), 51-90.

Schwade, M. J., Tien, L., Waller, J. L., Davis, L. S., Baer, S. L., Mohammed, A., Bollag, W. B. (2021). Treatment of psoriasis in end-stage renal disease patients is associated with decreased mortality: A retrospective cohort study. *The American Journal of the Medical Sciences*.

Schwedhelm, C., Pischon, T., Rohrmann, S., Himmerich, H., Linseisen, J., Nimptsch, K. (2017). Plasma inflammation markers of the tumor necrosis factor pathway but not C-reactive protein are associated with processed meat and unprocessed red meat consumption in Bavarian adults. *The Journal of Nutrition*, 147(1), 78-85.

Setty, A. R., Curhan, G., Choi, H. K. (2007). Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Archives of Internal Medicine*, 167(15), 1670-1675.

Shi, H. J., Zhou, H., Ma, A. L., Wang, L., Gao, Q., Zhang, N., Ma, W. (2019). Oxymatrine therapy inhibited epidermal cell proliferation and apoptosis in severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 181(5), 1028-1037.

Shibata, S., Saeki, H., Tada, Y., Karakawa, M., Komine, M., e Tamaki, K. (2009). Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *Journal of Dermatological Science*, 55(1), 62-63.

Shivappa, N., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., e Hébert, J. R. (2014). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutrition*, 17(8), 1689-1696.

Signorovitch, J. E., Betts, K. A., Yan, Y. S., LeReun, C., Sundaram, M., Wu, E. Q., e Mulani, P. (2015). Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *British Journal of Dermatology*, 172(2), 504-512.

Silva, F. G. C., Borges, A. L. T. F., Oliveira, J. V. L., Prata, A. P. N., Porto, I. C. C. M., Almeida, C. A. C., Nascimento, T. G. (2020). Foods, nutraceuticals and medicinal plants used as complementary practice in facing up the coronavirus (covid-19) symptoms: a review. *Scielo Preprints*, 2020. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.317>.

Simopoulos, A. P. (1991). Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54(3), 438-463.

Singh, R. K., Lee, K. M., Ucmak, D., Brodsky, M., Atanelov, Z., Farahnik, B., Liao, W. (2016). Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis*, 6, 93-104.

Sirsjö, A., Karlsson, M., Gidöf, A., Rollman, O., e Törmä, H. (1996). Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes. *British Journal of Dermatology*, 134(4), 643-648.

Snekvik, I., Smith, C. H., Nilsen, T. I., Langan, S. M., Modalsli, E. H., Romundstad, P. R., e Saunes, M. (2017). Obesity, waist circumference, weight change, and risk of incident psoriasis: prospective data from the HUNT study. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(12), 2484-2490.

Sohrabi, M., Alahgholi-Hajibehzad, M., Gholami Mahmoodian, Z., Hosseini Siyar, S. A., Zamani, A. (2018). Effect of cinnamon and turmeric aqueous extracts on serum interleukin-17F level of high fructose-fed rats. *Iranian Journal of Immunology*, 15(1), 38-46.

Solis, M. Y., Sabbag, C. Y., Frangella, V. S. (2013). Evidências do impacto da nutrição na psoríase. *Revista da Associação Brasileira de Nutrição*, 5(1), 41-51.

Sousa, C., Moutinho, C., Vinha, A. F., Matos, C. (2019a). Trace minerals in human health: Iron, zinc, copper, manganese and fluorine. *International Journal of Science and Research Methodology*, 13, 57-80.

Sousa, C., Moutinho, C., Vinha, A. F., Matos, C. (2019b). Ultra-trace elements in human health: selenium, chromium, molybdenum, cobalt, boron and iodine. *International Journal of Science and Research Methodology*, 14(1), 45-72.

Strange, A., Capon, F., Spencer, C. C., Knight, J., Weale, M. E., Allen, M. H., Genetic Analysis of psoriasis consortium e the wellcome trust case control consortium 2. (2010). A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nature Genetics*, 42(11), 985-990.

Sun, L., Liu, W., Zhang, L. J. (2019). The role of toll-like receptors in skin host defense, psoriasis, and atopic dermatitis. *Journal of Immunology Research*, 2019.

Syed, Z. U., Khachemoune, A. (2011). Inverse psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 12(2), 143-146.

Takahashi, H., Tsuji, H., Honma, M., Ishida-Yamamoto, A., Iizuka, H. (2013). Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Archives of Dermatological Research*, 305(2), 113-116.

Torres, T., Filipe, P. (2014). Interleucina-17 como alvo terapêutico na psoríase. *Acta Médica Portuguesa*, 27, 252-258.

Torres, T., Romanelli, M., Chiricozzi, A. (2016). A revolutionary therapeutic approach for psoriasis: bispecific biological agents. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(7), 751-754.

Torsekar, R., Gautam, M. M. (2017). Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal*, 8(4), 235-245.

Tovar-Garza, A., Meza-Resendiz, M., Guevara-Gutiérrez, E., Barrientos-García, J. G., Tlacuilo-Parra, A. (2017). Psoriasis in children and adolescents: epidemiological study of 280 patients from Mexico. *Revista de Investigación Clínica*, 69(1), 47-50.

Tsimidou, M. Z. (2010). Squalene and tocopherols in olive oil: importance and methods of analysis. In: *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention*, pp. 561-567. Academic Press.

Tuzun, B. (2016). The differential diagnosis of psoriasis vulgaris. *Pigmentary Disorders*, 3(245), 2376-0427.

Tzu, J., Krulig, E., Cardenas, V., Kerdel, F. A. (2008). Biological agents in the treatment of psoriasis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 143(5), 315-327.

Usedom, E., Neidig, L., e Allen, H. B. (2017). Psoriasis and fat-soluble vitamins: A review. *Journal Clinical Experiment Dermatology Research*, 8(5), 1000421.

Uva, L., Miguel, D., Pinheiro, C., Antunes, J., Cruz, D., Ferreira, J., Filipe, P. (2012). Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *International Journal of Endocrinology*, 2012.

Valdimarsson, H. (2007). The genetic basis of psoriasis. *Clinics in Dermatology*, 25(6), 563-567.

Van, T. N., Van, T. H., Minh, P. P. T., Trong, H. N., Van, T. C., Huu, N. D., Lotti, T. (2019). Efficacy of narrow-band UVB phototherapy versus PUVA chemophototherapy for psoriasis in vietnamese patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(2), 227-230.

Vinha, A. F., Sousa, C., Matos, C. (2021). Trace and ultra-trace essential minerals: An overview. Lambert Academic Publishing.

Waciewicz, M., Socha, K., Soroczyńska, J., Niczyporuk, M., Aleksiejczuk, P., Ostrowska, J., Borawska, M. H. (2017). Concentration of selenium, zinc, copper, Cu/Zn ratio, total antioxidant status and c-reactive protein in the serum of patients with psoriasis treated by narrow-band ultraviolet B phototherapy: a case-control study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 44, 109-114.

Wang, Y., Chen, J., Zhao, Y., Geng, L., Song, F. (2008). Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *British Journal of Dermatology* (1951), 158(5), 1134-1135.

Wang, L., Wang, F. S., Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369-395.

Wang, K., Jiang, H., Li, W., Qiang, M., Dong, T., Li, H. (2018). Role of vitamin C in skin diseases. *Frontiers in Physiology*, 9, 819.

Wannamethee, S. G., Lowe, G. D., Rumley, A., Bruckdorfer, K. R., e Whincup, P. H. (2006). Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of

inflammation and hemostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(3), 567-574.

Watanabe, F. (2007). Vitamin B12 sources and bioavailability. *Experimental Biology and Medicine*, 232(10), 1266-1274.

Wattick, R. A., Hagedorn, R. L., Olfert, M. D. (2018). Relationship between diet and mental health in a young adult Appalachian college population. *Nutrients*, 10(8), 957.

Weigle, N., McBane, S. (2013). Psoriasis. *American Family Physician*, 87(9), 626–633.

Wellens, J., Vermeire, S., Sabino, J. (2021). Let food be thy medicine-its role in Crohn's disease. *Nutrients*, 13(3), 832.

Weschenfelder, C., Schaan de Quadros, A., Lorenzon dos Santos, J., Garofallo, S. B., Marcadenti, A. (2020). Adipokines and adipose tissue-related metabolites, nuts and cardiovascular disease. *Metabolites*, 10, 32.

Wessells, K. R., Brown, K. H. (2012). Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PloS One*, 7(11), e50568.

Winiarska-Mieczan, A., Mieczan, T., Wójcik, G. (2020). Importance of redox equilibrium in the pathogenesis of psoriasis-impact of antioxidant-rich diet. *Nutrients*, 12(6), 1841.

Wolters, M. (2005). Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *British Journal of Dermatology*, 153(4), 706-714.

Wong, A. P., Kalinovsky, T., Niedzwiecki, A., Rath, M. (2015). Efficacy of nutritional treatment in patients with psoriasis: A case report Corrigendum in/10.3892/etm.2019.8298. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(3), 1071-1073.

Wong, R., Geyer, S., Weninger, W., Guimberteau, J. C., Wong, J. K. (2016). The dynamic anatomy and patterning of skin. *Experimental Dermatology*, 25(2), 92-98.

Wu, A. G., Weinberg, J. M. (2019). The impact of diet on psoriasis. *Cutis*, 104(2S), 7-10.

Yang, E. J., Beck, K. M., Sanchez, I. M., Koo, J., Liao, W. (2018). The impact of genital psoriasis on quality of life: a systematic review. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 8, 41-47.

Zeng, Q., Yin, J., Fan, F., Chen, J., Zuo, C., Xiang, Y., Xiao, R. (2014). Decreased copper and zinc in sera of Chinese vitiligo patients: A meta-analysis. *The Journal of Dermatology*, 41(3), 245-251.

Zhang, P., Wu, M. X. (2018). A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in Medical Science*, 33(1), 173-180.

Zhang, D., Jin, W., Wu, R., Li, J., Park, S. A., Tu, E., Chen, W. (2019). High glucose intake exacerbates autoimmunity through reactive-oxygen-species-mediated TGF- β cytokine activation. *Immunity*, 51(4), 671-681.

Zhou, C., Yu, X., Cai, D., Liu, C., Li, C. (2009). Role of corticotropin-releasing hormone and receptor in the pathogenesis of psoriasis. *Medical Hypotheses*, 73(4), 513-515.

Zhu, K. J., Zhang, C., Li, M., Zhu, C. Y., Shi, G., Fan, Y. M. (2013). Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 38(5), 478-483.

Zito, P. M., Mazzoni, T. (2021). *Acitretin*. Treasure Island, StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519571/>.