

Pedro Miguel Amaral Mesquita

# **Psoríase: Fisiopatologia e Terapêutica**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013



Pedro Miguel Amaral Mesquita

# **Psoríase: Fisiopatologia e Terapêutica**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

# **Psoríase: Fisiopatologia e Terapêutica**

**Universidade Fernando Pessoa**

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

(Pedro Mesquita)

## **Resumo**

A psoríase é uma doença crónica inflamatória da pele muito comum que atinge aproximadamente 2% da população mundial. Esta possui uma etiologia multifactorial, com envolvimento genético, imunológico e factores ambientais que despoletam a patologia. Caracteriza-se principalmente pela hiperproliferação dos queratinócitos e um infiltrado de leucócitos na epiderme, além da expansão vasculares e alteração na produção de citocinas na derme. As áreas afectas causam incómodos físicos e problemas sociais, afectando a qualidade de vida pois, apesar da doença não ser contagiosa, os portadores sentem-se constrangidos devido à aparência provocada pelas lesões.

O diagnóstico baseia-se no histórico e nos sintomas clínicos do paciente, contudo, pode-se utilizar a biopsia para a confirmação deste e prevenção e tratamento apenas retardar as recidivas. Este tratamento passa, essencialmente, por utiliza agentes terapêuticos tópicos ou sistémicos, biológicos e foto/quimioterapia, não visando a cura e apenas mantendo a doença em remissão ou com melhoras do bem-estar e da qualidade de vida do paciente.

O seguinte trabalho tem como objectivo principal discorrer sobre o estado da arte actual da psoríase, assim como os principais elementos da imuno-patologia e tratamento da mesma. Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura existente, utilizando artigos com o maior número de palavras-chave em comum e similaridade na temática.

**Palavras-chave:** *“psoriasis”, “lymphocytes T”, “skin diseases”, “T lymphocytes in psoriasis”, “comorbidities in psoriasis”, “psoriasis treatment”.*

### ***Abstract***

Although little is known about it, psoriasis is a common inflammatory chronic skin disease that reaches around 2% of the worldwide population. It has multipathogenic aspects with genetic involvement, immunological and environmental factors. The main characteristics of psoriasis are hyperproliferation of the keratinocytes and lymphocytes infiltrated in the epidermis, and the vascular expansion and alteration in the production of cytokines in the dermis. The affected areas can also cause physical discomfort and social ability problems, affecting the quality of life. Even though the disease is not contagious, patients tend to feel awkward due to the skin appearance, as a result of the injuries.

The diagnosis is based on the description and on the clinical symptoms of the patient; however, the biopsy for confirmation can also be used. The prevention consists only in delaying the returns of it. The treatment that uses topical or systemic therapeutic agents, biological and photo/chemotherapy, does not aim the cure, only keeping the disease in remission improving the welfare of the patient. The choice of the treatment depends on the presentation and severity of the disease, the cost/benefit and the desire for quality of life of the patient.

The following work has as main objective to discuss the current state of the art of psoriasis, as well as key elements of immune-pathology and treatment of the same. We performed a literature review of existing literature, using papers with the highest number of keywords in common and thematic similarity.

**Keywords** – “psoriasis”, “lymphocytes T”, “skin diseases”, “T lymphocytes in psoriasis”, “comorbidities in psoriasis”, “psoriasis treatment.

## **Dedicatória**

Ao meu filho que ao passar por uma fase muito difícil, deu-me força para continuar a minha jornada.

## **Agradecimentos**

... ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Barata pela paciência, apoio e prontidão que sempre disponibilizou.



## Índice Geral

Resumo.....	V
<i>Abstract</i> .....	VI
Dedicatória .....	VII
Agradecimentos.....	VIII
Índice Geral.....	IX
Índice de Figuras .....	XI
Índice de Tabelas.....	XII
Índice de abreviaturas e símbolos .....	XIII
Capítulo I – Introdução .....	01
1. Objectivo do trabalho .....	02
2. Materiais e métodos.....	02
Capítulo II – Desenvolvimento .....	04
1. Anatomia da psoríase .....	04
1.1. Epidemiologia da psoríase .....	07
1.2. Etiologia da psoríase.....	08
a) Fatores genéticos .....	08
b) Fatores ambientais.....	08
2. Patogénese da psoríase .....	09
2.1. Ativação dos linfócitos T.....	10

2.2. Êxodo para a pele.....	14
3. Variantes da psoríase.....	14
3.1. Diagnóstico .....	14
a) Psoríase vulgar – psoríase crónica em placas.....	15
b) Psoríase gutata.....	16
c) Psoríase palmoplantar.....	17
d) Psoríase inversa .....	17
e) Psoríase eritrodérmica .....	17
f) Psoríase pustular generalizada .....	18
g) Psoríase ungueal.....	18
h) Psoríase artropática .....	18
3.2. Diagnóstico diferencial.....	19
3.3. Grupos especiais afetados pela psoríase .....	21
a) Na infância.....	21
b) Na gravidez .....	21
c) Nos idosos .....	22
3.4. Prevenção da psoríase.....	22
4. Co-morbilidade da psoríase.....	22
5. Psoríase e alterações da qualidade de vida .....	28
6. Estado da arte sobre o tratamento da psoríase.....	32
6.1. Agentes tópicos.....	34
6.2. Agentes sistémicos.....	35
6.2.1. Metotrexato.....	35
6.2.2. Outros agentes sistémicos.....	42
6.2.3. Agentes biológicos .....	43
a) Anti-citoquinas .....	46

b) Inibidores das interleuquinas .....	47
6.3. Tratamentos naturais.....	50
Capítulo III – Conclusão .....	51
Capítulo IV – Referências bibliográficas .....	52

## Índice de Figuras

Figura nº 1 – Aparência histológica da pele normal e psoriática.....	05
Figura nº 2 – Placas eritematosas psoriáticas.....	06
Figura nº 3 – Ativação de células T .....	12
Figura nº 4 – Psoríase no cotovelo .....	15
Figura nº 5 – Psoríase gutata .....	16
Figura nº 6 – Fórmula química do metotrexato .....	36
Figura nº 7 – Mediadores e células-chave envolvidas na imunopatogênese da psoríase .....	47

## **Índice de Tabelas**

Tabela I – Diagnóstico diferencial e tratamento das variantes da psoríase..	20
Tabela II – Co-morbilidade da psoríase .....	24
Tabela III – Descrição dos diferentes tipos de patologia .....	30
Tabela IV – Recomendações para o uso tópico de corticosteróides .....	35
Tabela V – Contra-indicações do metotrexato.....	41

## Índice de abreviaturas e símbolos

- AINEs – anti-inflamatórios não esteróides
- *American Academy of Dermatology* (AAD)
- células apresentadoras de antígenos (APCs)
- CPP – psoríase pustular em placa
- *European Medicines Agency* (EMA)
- FDA (*Food and Drug Administration*)
- HIV – vírus da imunodeficiência humana
- HLA – antígenos de histocompatibilidade
- IL – interleuquinas
- *major histocompatibility complex* (MHC)
- mg – miligramas
- MTX – metotrexato
- n° - número
- percentagem de área afetada (*BSA*)
- *Psoriasis Area and Severity Index* – *PASI*
- TNF – factor de necrose tumoral
- UV – ultra violeta
- XVIII – século dezoito

## Capítulo I – Introdução

---

A psoríase é uma doença crónica inflamatória com uma incidência variável a nível mundial e é caracterizada por ter um largo grau clínico de heterogeneidade, com períodos de exacerbação e remissão. A totalidade da sua patogénese é difícil de elucidar, embora exista a teoria prevalente de que se trata de uma doença auto-imune em que a epiderme e a proliferação capilar são afectadas pela libertação excessiva de citocinas por linfócitos resultantes de interações genéticas com factores ambientais e o sistema imunitário. Factores ambientais como traumas, infeções, álcool, tabaco e *stress* podem ajudar na propagação da patologia, mas a maneira como a sua forma aguda é despoletada encontra-se ainda desconhecido (Krueger e Ellis, 2005; Pradhan *et al.*, 2013; Schmitt *et al.*, 2007). A natureza da ação dos factores de crescimento na epiderme é incerta, mas o interferão- $\gamma$ , interleuquina-2, fator de necrose tumoral e a interleuquina-8 parecem ter um importante papel (Krueger e Ellis, 2005).

É considerada na forma de moderada a severa em 20% dos pacientes e, embora não seja sem contagiosa nem mortal, deixa os seus portadores diminuídos tanto a nível social como profissional. O seu impacto negativo é de tal forma forte em alguns casos, fato suportado pelos resultados das fundações que estudam a psoríase a nível mundial, que 30% dos portadores da patologia, principalmente na forma de moderada a severa, já ponderaram o suicídio. Esta correlaciona-se ainda com outras patologias como a depressão, a doença crónica cardiovascular e a diabetes (Pradhan *et al.*, 2013). Uma vez que atualmente, é incurável, os tratamentos visam a diminuição do impacto desta na vida social e na forma física do portador, prolongando o tempo entre recidivas, melhorando a qualidade de vida do paciente (Rodrigues e Teixeira, 2009).

Existem várias modalidades de tratamento da psoríase, entre agentes terapêuticos tópicos e sistémicos, sendo dada particular atenção aos agentes biológicos recentemente desenvolvidos. A escolha da terapia depende da extensão e da severidade da doença, da segurança dos agentes terapêuticos, acessibilidade ao tratamento, viabilidade económica, qualidade de vida e vontade do paciente quanto ao tipo de terapia (Rodrigues e Teixeira, 2009), embora nenhum seja totalmente seguro e eficaz (Pradhan *et al.*, 2013). Estas opções estão ainda associadas a uma aparência estética inapropriada

e relacionada com toxicidades que levam os pacientes a abandoná-las a longo prazo. Assim, o desenvolvimento da terapia ideal na psoríase é um grande desafio, havendo a necessidade do desenvolvimento de uma nova aproximação que desenvolva uma terapia mais aceitável (Pradhan *et al.*, 2013).

### **1.1. Objectivo do trabalho**

O objectivo principal deste trabalho passa por efectuar uma revisão sobre o estado da arte da psoríase na literatura científica. Como tal, serão desenvolvidos alguns pontos como:

- Identificar a etiologia e imuno-patologia da psoríase como doença multifactorial e o seu impacto;
- Clarificar as diferentes formas existentes da patologia;
- Esclarecer o impacto geral desta na qualidade de vida dos portadores e comorbilidade existentes;
- Tratamentos atuais e novos caminhos a seguir;

### **1.2. Materiais e Métodos**

Para tal, a elaboração deste trabalho que tem como “Estado da arte da psoríase” baseou-se numa revisão sistemática das publicações científicas existente sobre este tema, principalmente artigos de revisão.

Os artigos obtidos encontravam-se disponíveis na sua totalidade na base de dados bibliográficos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e limitam-se aos encontrados na língua portuguesa e inglesa. Estes foram encontrados através dos diferentes motores de busca como a *Pubmed*, *Scielo* e *Scienc direct*, com as seguintes palavras-chave: “*psoriasis*”, “*lymphocytes T*”, “*skin diseases*” e utilizando o marcador booleano “and” para relacionar variáveis como “*T lymphocytes in psoriasis*”, “*comorbidities in psoriasis*” e “*psoriasis treatment*”, com restrições temporais entre o ano de 2000 e o de 2013.

Após a leitura do *abstract* foram seleccionados os que apresentavam maior semelhança entre o tema deste trabalho e o artigo, assim como os que partilhavam o maior número de palavras-chave, escolhendo os artigos de revisão e de acesso aberto.



## CAPÍTULO II - DESENVOLVIMENTO

---

### 1. Anatomia da psoríase

A pele humana possui uma variedade de tipos celulares e de mediadores que, em conjunto, promovem a proteção do corpo humano contra os agentes externos. Embora a ativação do sistema imune seja um fenómeno de proteção que visa remover os antigénios prejudiciais, a mediação constante desta ativação através dos mecanismos celulares pode resultar num dano inflamatório crónico da pele e iniciar estados patológicos onde se inclui, por exemplo, a psoríase (Rodrigues e Teixeira, 2009).

Esta é uma desordem autoimune, crónica e inflamatória, que afeta primariamente a pele, caracteriza-se pela ativação inapropriada do sistema imunitário e por episódios de lesões que variam na sua severidade e no local do corpo onde ocorrem, tendo importantes implicações na qualidade de vida dos seus portadores. A sua classificação a nível da severidade – suave, moderada ou severa – baseia-se na extensão inflamatória do processo, na sua localização, na condição geral do portador e em outras alterações clínicas como a periodicidade do aparecimento das placas ou do tipo de psoríase diagnosticada (gutata, postular ou eritrodérmica, por exemplo) (Berth-Jones, 2005; Pradhan *et al.*, 2013; Sanz, 2007; Shelling *et al.*, 2008). Atualmente, esta patologia é incurável e pensa-se que a psoríase em placa ou vulgar (CPP) é a mais comum, com uma incidência equivalente em ambos os géneros e surgindo antes dos 40 anos (embora esta patologia possa ser despoletada em qualquer idade) (Bayliffe *et al.*, 2004; Berth-Jones, 2005; Sanz, 2007).

A sua denominação vem do grego *psoriasis*, que significa erupção sarnenta, e a primeira descrição do tratamento de uma condição semelhante data de 1550 a.C., no Papiro de Ebers, sendo que esta só foi diferenciada da lepra no século XVIII. Durante o século seguinte acreditou-se que resultaria de um processo de regulação anormal do crescimento dos queratinócitos ou que tinha uma origem inflamatória, conhecimento alterado apenas em 1970 quando desenvolvimentos ocorridos na imunologia celular identificaram a participação de células sanguíneas na psoríase. A partir de 1982, as investigações mostraram tanto a presença como a importante função das células T nas

lesões promovidas por esta patologia, passando a ser vista como uma desordem autoimune baseada na detecção imuno-histológica de anticorpos e complementos depositados na placa córnea da pele atingida pela doença (Rodrigues e Teixeira, 2009).

Atualmente sabe-se que é necessária a presença de um conjunto de fatores (genéticos, imunológicos e ambientais) para o desenvolvimento da doença. Está associada a uma predisposição genética mas a transmissão pais-filhos não obedece a um padrão mendeliano, tendo um modo de herança multifatorial, e não sendo explicada unicamente pela associação a antígenos de histocompatibilidade (HLA), em particular o haplotipo CW6 (Cuesta-Montero e Belinchón, 2011; Martins e Arruda, 2004). No entanto, a psoríase só se expressa clinicamente se uma reação imunológica induzida por linfócitos T se desenvolver na pele dos portadores da mesma. Os antígenos da psoríase ainda não são totalmente conhecidos mas, por exemplo, as infecções bacterianas poderão ter um papel fundamental no desenvolvimento desta, durante a infância, sugerindo que os antígenos ambientais são capazes de induzir uma resposta imunitária capaz de gerar lesões psoriáticas (Cuesta-Montero e Belinchón, 2011).

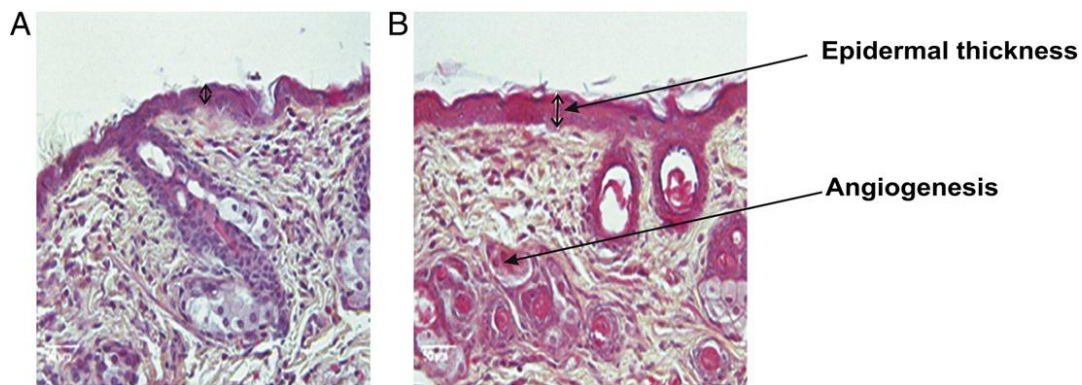


Figura nº 1 – aparência histológica de pele normal ou psoriática: a) espessura da epiderme está normal e em b) a espessura da epiderme e angiogénese na pele psoriática (hiperproliferativa).

Adaptado de Pradhan *et al.* (2013).

As células epiteliais estão naturalmente programadas para possuírem um crescimento que fomente uma renovação da pele de forma contínua e lenta. Este ciclo de renovação leva, aproximadamente, um mês, desde o nascimento até à morte celular. No entanto, na pele com lesões, é desencadeado um processo chamado de maturação regenerativa,

onde as células são produzidas a uma velocidade mais acelerada, ocorrendo o aumento da irrigação sanguínea e da inflamação local como acontece na psoríase. Os queratinócitos alteram o programa de crescimento celular natural para o de maturação regenerativa, acelerando o processo e as novas células são produzidas e levadas à superfície sem que haja tempo para a descamação das células mortas, as quais se acumulam formando as típicas lesões associadas à psoríase (Rodrigues e Teixeira, 2009).

Clinicamente, os pacientes mostram exacerbações, remissões ou lesões recorrentes localizadas nos cotovelos, joelhos, pés e mãos, na região do sacro e no couro cabeludo, isoladamente ou em simultâneo. A psoríase em placa ou vulgar é a mais comum, seguida da psoríase gutata que surge em, aproximadamente, 10% da percentagem de casos, normalmente após uma infeção por *Streptococcus*, e a psoríase eritrodérmica e pustular numa taxa inferior a 3%, (Diamantino e Ferreira, 2011; Rodrigues e Teixeira, 2009). As unhas podem também ser afetadas e, em 8 a 10% dos casos, as articulações também (psoríase artropática), podendo evoluir para deformidades ou lesões articulares permanentes. A sua patogénese é incerta e a *American Academy of Dermatology* (AAD) publicou recentemente um consenso sobre as linhas guia a seguir no diagnóstico e posterior tratamento desta, com os sintomas a considerar aquando do momento de selecionar da terapia (Bayliffe *et al.*, 2004; Diamantino e Ferreira, 2011; Rodrigues e Teixeira, 2009).



Figura nº2 – Placas eritematosas psoriáticas. Adaptado de Guttman-Yassky *et al.* (2011).

### 1.1. – Epidemiologia da psoríase

A prevalência mundial da psoríase varia entre 2% e 5%, apresentando um grande polimorfismo na sua expressão clínica (Cuesta-Montero e Belinchón, 2011), com uma considerável variação geográfica da sua prevalência: no Reino Unido, é encontrada numa taxa entre os 1.4% e os 1.6%, sendo menos comum na China, no Japão e praticamente inexistente – sem expressão estatística – entre os esquimós, os mongóis e os povos do oeste de África; por outro lado, na Finlândia a sua prevalência é a mais alta, rondando os 2.8%, em Espanha os 1.4%, nos Estados Unidos da América atinge mais de sete milhões de pessoas e no Brasil quase três milhões, além de ter uma fraca divulgação por parte dos serviços de saúde (Cuesta-Montero e Belinchón, 2011; Krueger e Ellis, 2005; Rodrigues e Teixeira, 2009; Pradhan *et al.*, 2013; Shelling *et al.*, 2008). Populações caucasianas e/ou que habitem em países que se situam nas latitudes mais altas parecem apresentar uma tendência superior de desenvolvimento desta patologia (Cuesta-Montero e Belinchón, 2011; Kawada *et al.*, 2003; Rodrigues e Teixeira, 2009).

O estudo de Kawada *et al.* (2003) utilizou a análise de cromossomas para demonstrar uma maior probabilidade de um indivíduo desenvolver a patologia principalmente se o progenitor fosse portador da mesma, em comparação com a progenitora, mas mais estudos são necessários para confirmar e diferenciar o rácio entre géneros. No entanto, tendencialmente, as mulheres desenvolvem a doença mais precocemente do que os homens.

Segundo os conhecimentos atuais, os géneros são afetados percentualmente de igual forma, mas a faixa etária predileta para o aparecimento desta é bi-modal, ou seja, com os picos de desenvolvimento a situarem-se na segunda e na quinta década de vida (Berth-Jones, 2005; Krueger e Ellis, 2005, Rodrigues e Teixeira, 2009). Quando surge por volta dos 20 anos, 75% dos casos associam-se a um histórico familiar positivo, sendo esta forma mais instável, afectando uma maior extensão do corpo, tendo maior frequência de envolvimento das unhas e acarretando um profundo envolvimento psicológico (Rodrigues e Teixeira, 2009). O desenvolvimento mais tardio acarreta um percurso menos severo, mais estável e com maior incidência do tipo palmoplantar

(Rodrigues e Teixeira, 2009). No entanto, na sua maioria, os casos são leves e muitos dos portadores nem se chegam a medicar mas em casos moderados ou severos o impacto socioeconómico é considerável, podendo rondar os 800 euros/ano em tratamentos (Berth-Jones, 2005; Krueger e Ellis, 2005).

## **1.2. Etiologia da psoríase**

### **1.2.1. Fatores genéticos**

A natureza hereditária da patologia baseia-se na análise genética de gémeos e de familiares dos portadores mas, como já foi dito, esta não segue uma herança mendeliana (Guttman-Yassky *et al.*, 2011). Estudos demonstram que os gémeos monozigóticos apresentam uma concordância típica em 56% a 70% dos casos, ou seja, ambos desenvolvem a patologia *versus* os 18% de aparecimento de casos nos gémeos dizigóticos, demonstrando a natureza multifactorial da patologia e confirmando que esta, na maioria dos pacientes, resulta da interacção entre a predisposição genética e os fatores ambientais (Berth-Jones, 2005; Sanz, 2007). Esta patologia apresenta ainda uma forte associação com a HLA-Cw6 e associações mais fracas com o antigénio do leucócito humano (HLA) B13, B17 e DR7. Tanto as associações com o HLA como a história familiar são comuns em pacientes que desenvolvem a patologia antes dos 40 anos (Berth-Jones, 2005; Cuesta-Montero e Belinchón, 2011).

### **1.2.2. Fatores ambientais**

Há fatores de risco ambientais associados à patofisiologia da psoríase, entre eles o álcool e o tabaco, embora esta questão seja controversa uma vez que ainda não está totalmente estabelecido se são os hábitos que servem de *trigger* da doença ou se é o embaraço que a patologia promove que leva ao consumo destes; algumas drogas como os  $\beta$ -bloqueadores e os agentes contra a malária induzem a exacerbações da doença mas a maioria dos portadores pode tomá-los sem restrições e sem alterações visíveis; os anticoncepcionais orais, ocasionalmente, parecem reduzir a severidade da psoríase e a infeção por HIV, outras vezes, agrava-a (Krueger e Ellis, 2005; Rodrigues e Teixeira, 2009). Para além disso, tanto os indivíduos como os dermatologistas concordam que o

*stress* (no seu sentido mais amplo, tanto fisiológico como físico) é um dos factores mais importantes na etiologia ambiental e nos agravamentos da doença (Berth-Jones, 2005; Rodrigues e Teixeira, 2009).

Tendo em consideração o *stress*, é importante reconhecer a alta prevalência de depressão entre a população e o impacto da psoríase na qualidade de vida destes é comparável ao desenvolver de outras patologias como o cancro maligno, a artrite reumatóide ou a diabetes. Não é de todo difícil de associar casos de depressão a esta patologia ou a altas taxas de insatisfação pessoal, sendo causadora de uma profunda morbidade psicológica (Shelling *et al.*, 2008).

Recentemente, índices de massa corporal altos (acima dos 30) foram correlacionados como sendo um factor etiológico da doença, estando associados a casos de psoríase severa (Guttman-Yassky *et al.*, 2011). Infecções do trato respiratório superior, especialmente amigdalites e faringites por *Streptococcus*, são o único fator exógeno associado com certeza à indução e/ou agravamento da psoríase. As toxinas desta bactéria atuam como superantigénios, resultando numa complexa cascata de ativação de células T, células de *Langerhans* e queratinócitos (Rodrigues e Teixeira, 2009).

Nos últimos 50 anos, associação com a psoríase tornou-se particularmente forte e, em pelo menos dois terços dos portadores há uma história de infeção aguda das vias respiratórias superiores duas semanas antes do aparecimento da lesão de psoríase. A infeção não é apenas realizada pelo grupo A  $\beta$ -hemolítico dos *Streptococcus* mas também pelo grupo C e G, que estão associados com a psoríase tanto em placas como gutata (Fry *et al.*, 2007).

## **2. Patogénese da psoríase**

O início da patogénese da psoríase é controverso, nomeadamente se ocorre como um distúrbio primário dos queratinócitos ou como consequência de uma resposta imunológica alterada contra um ainda não identificado antigénio. A maioria dos autores aceita-a como uma patologia imuno-mediada resultante da interação entre uma suscetibilidade genética individual e os factores ambientais perante um factor

imunológico, baseando-se numa complexa inter-relação dos queratinócitos epidérmicos hiperplásicos com os vários tipos de células imunitárias (Diamantino e Ferreira, 2011).

Na imunopatogénese multifactorial da psoríase há uma predisposição genética e fatores *trigger*, com o envolvimento de processos inflamatórios primários e a ativação de mecanismos imunológicos e processos inflamatórios secundários, que induzem uma resposta imunitária apropriada com a produção de uma inflamação sistémica e a elevação da quantidade das citocinas produzidas. Características como a hiperproliferação de queratinócitos, a inflamação e a neovascularização refletem a interligação patológica entre queratinócitos e as células imunes através da produção de citocinas (Bayliffe *et al.*, 2008; Diamantino e Ferreira, 2011; Rodrigues e Teixeira, 2011). No entanto, apesar de o mecanismo exato por detrás do despoletar da psoríase não estar ainda totalmente esclarecido, há dois eventos principais durante o seu desenvolvimento que são reconhecidos: a ativação dos linfócitos T e o êxodo para a pele (Pradhan *et al.*, 2013; Sanz, 2007).

### **2.1. Ativação dos linfócitos T**

O envolvimento dos linfócitos T na patogénese da psoríase engloba três eventos principais que podem ser resumidos em ativação, migração celular e ações resultantes das citocinas libertadas na derme e epiderme (Pradhan *et al.*, 2013; Rodrigues e Teixeira, 2011):

- Formação do antígeno do *major histocompatibility complex* (MHC) na superfície do APC;
- Simplificação da ligação do antígeno com o recetor dos linfócitos T pelo MHC, promovendo a ativação do linfócito T;
- Ativação dos linfócitos T através de sinapses entre os recetores das células dendríticas e os ligandos nas células T, levando a um co-estímulo;

Embora agora se saiba que os linfócitos T desempenham um papel importante no desencadeamento e manutenção da inflamação, foi apenas quando se observou estes três eventos que houve uma identificação do papel destas células na doença: pacientes que

recebiam tratamento com ciclosporinas melhoravam significativamente das lesões psoriáticas durante a terapia para outra doença; aparecimento de macrófagos nos infiltrados das lesões psoriáticas e casos onde recetores de um transplante de medula óssea sofriam uma alteração da imunidade celular e desenvolviam a doença (Sanz, 2007).

Especula-se que um ou mais fatores estimuladores iniciem a ativação das células dendríticas – células apresentadoras de antígenos, responsáveis pelo processamento de antígenos e pela sua apresentação às células B e T circulantes. Resumidamente, após a sensibilização a um determinado patógeno, os linfócitos T são ativados pelas células de *Langerhans* e diferenciam-se em células T de memória, que são efetoras do tipo I. Esta interação das células dendríticas, produzindo uma sinapse imunológica através de moléculas formadas na sua superfície (recetores de células T e moléculas de adesão celular), e a sinapse imunológica leva a um excesso da expressão de citocinas (entre elas, o fator de necrose tumoral alfa (TNF)- $\alpha$ , o interferão gama (INF)- $\gamma$ , as interleucinas, as quimiocinas e os fatores de crescimento) que sinalizam o recrutamento imunitário e o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), promotor da proliferação vascular (Bayliffe *et al.*, 2004; Diamantino e Ferreira, 2011; Shelling *et al.*, 2008). Esta caracteriza-se então como uma doença auto-imune por resposta tipo 1 (Cuesta-Montero e Belinchón, 2011).

A libertação de citocinas e quimiocinas pelas células no tecido lesionado pelo antígeno amplifica o tráfego de leucócitos, o aumento da angiogénese e a adesão dos leucócitos ao endotélio. Investigações recentes na expressão de quimiocinas no tecido com lesões suportam a hipótese que a pele envolvida pode funcionar como um tecido linfóide secundário, sustentado pela presença do antígeno e pela expansão de células T *in situ* (Bayliffe *et al.*, 2004).

A cascata de ativação ocorre primeiramente com a estimulação do recetor de células T pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC I ou II) nas células apresentadoras de antígenos (APCs) da epiderme e da derme. Estas unem-se reversivelmente e durante pouco tempo com as células T naïve, através de interações entre as superfícies moleculares de ambas as células. O MHC apresenta o antígeno ao



recetor dos linfócitos T através de um ligando nesta célula – primeiro sinal, iniciando a ativação do mesmo e um segundo sinal de ativação conhecido como co-estimulação. Se este sinal não ocorrer, o linfócito ou entra em apoptose ou deixa de responder (Sanz, 2007).

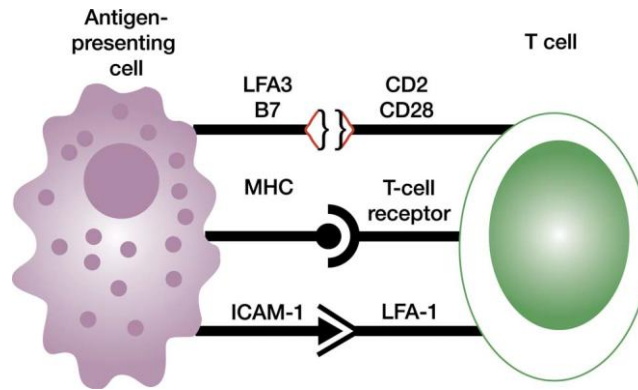


Figura nº3 – Ativação de células T requer pelo menos 2 sinais entregues pelos APC. O primeiro sinal ocorre quando o antígeno é apresentado pelo MHC a um receptor de células T; o segundo como uma co-estimulação que ocorre quando o LFA-3 estimula o CD2, o B7 estimula o CD28 ou ICAM estimula a LFA-1 na superfície da célula T. Adaptado de Diamantino e Ferreira (2011).

Geneticamente, vários genes encontram-se relacionados com a etiologia e imunopatogénese da doença. O principal determinante genético é a PSORS1, um locus susceptível no MHC no cromossoma 6p, responsável por 50% da transmissão genética da psoríase. As várias formas clínicas desta estão relacionadas com as diferentes expressões genéticas, pelo menos se a susceptibilidade estiver localizada no locus descrito anteriormente. Por outro lado, alterações das interleuquinas IL-12 e do receptor IL-23, assim como nos agentes seguintes: CDKAL1, também implicado na doença de Crohn e na diabetes tipo II, o ZNF313 e o PTPN22, presente na diabetes tipo I, na artrite idiopática juvenil e na artrite reumatóide (Shelling *et al.*, 2008).

Os factores imunológicos responsáveis por esta são também partilhados por outras patologias do tecido conectivo. Esta é uma doença inflamatória crónica onde as células dendríticas, os linfócitos T, os macrófagos, os neutrófilos e os queratinócitos são responsáveis pelo início da lesão na pele. A apresentação do antigénio e a formação de uma sinapse imunológica causa a segregação de várias citocinas e permitem a diferenciação das células T em células efetoras como a Th1 e Th2 que até há alguns anos eram reconhecidos como as únicas vitais no desenvolvimento da psoríase. Mais recentemente foi-lhes adicionada a Th17. As Th1 intervêm no desenvolvimento de células e as Th2 são responsáveis pela mediação da resposta imune dada pelos anticorpos, enquanto as Th17 estão implicadas na resposta auto-imune inflamatória (Declercq e Pouliot, 2013; Shelling *et al.*, 2008).

Estas segregam as suas próprias citocinas (como a IFN- $\alpha$ , a TNF- $\alpha$  e a IL-2), aumentando a proliferação de queratinócitos. As TNF- $\alpha$  ativam o desenvolvimento de lesões por aumento do número de moléculas envolvidas na resposta inflamatória ou na adesão das moléculas e a IL-2 é importantes estimulador das células T (Declercq e Pouliot, 2013).

Modelos recentes sugerem que a IL-23 tem um papel crítico na patogénese da psoríase e podem ser os pivôs da indução da hiperplasia epidermal e modificar a modificação da epiderme na psoríase. Como a concentração de IL-23 é elevada na psoríase e decresce quando responde ao tratamento, há uma correlação directa entre esta, a Th17 e a psoríase ativa. A sua presença é ainda correlacionada com danos renais (Declercq e Pouliot, 2013; Shelling *et al.*, 2008).

Esta complexidade etiológica e patogénica não é exclusiva da psoríase, estando o papel das citocinas nos humanos pouco esclarecido uma vez que a maioria dos estudos são realizados em modelos animais. O que é claro é que a resposta imune nestas doenças é muito complexa e envolve um largo número de mecanismos de regulação e a compreensão destes mecanismos permitirá compreender com maior detalhe a psoríase e desenvolver as futuras terapias, que podem se basear no controlo da regulação destes mecanismos de forma isolada ou concomitante (Shelling *et al.*, 2008).

## **2.2. Êxodo para a pele**

Os linfócitos T ativados tomam, depois, dois caminhos – proliferam e produzem células de memória efectoras ou entram nos sistemas circulatórios, migrando para a pele inflamada (Pradhan *et al.*, 2013) uma vez que entram no sistema circulatório através da interação célula-célula das células endoteliais dos vasos sanguíneos (Sanz, 2007). Uma vez no local da inflamação, os linfócitos T ativados encontram o antigénio iniciador e libertam citocinas que têm um papel central na expressão fenotípica da psoríase, promovendo a libertação dos queratinócitos, a angiogénese e o recrutamento de mais células inflamatórias (Diamantino e Ferreira, 2011; Sanz, 2007).

Das citocinas envolvidas nesta segunda parte, as IL-2 estimulam o crescimento dos linfócitos T e a IFN- $\gamma$  inibe a apoptose dos queratinócitos, estimulando a expressão de proteínas anti-apoptose nestas células e contribuindo para a hiperproliferação constante de queratinócitos observados nas lesões de psoríase. Por sua vez, a TNF- $\alpha$  ajuda nesta promoção do desenvolvimento da doença com a proliferação contínua de queratinócitos e o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, de macrófagos e a adesão de células endoteliais vasculares. As citocinas Th1 são capazes ainda de promover a libertação de citocinas de outras células, produzindo uma cascata de mensageiros químicos (Diamantino e Ferreira, 2001; Sanz, 2007).

## **3. Variantes clínicas da psoríase**

### **3.1. Diagnóstico**

O tipo de expressão fenotípica da doença difere entre casos, pelo que o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento têm de ser discutidos consoante a forma e a gravidade da mesma (Krueger e Ellis, 2005).

O diagnóstico desta patologia, no seu geral, parece ser simples e baseia-se no histórico do paciente e a na sua situação clínica no momento em é examinado mas, se necessário, pode ser realizada uma biópsia de confirmação. Os testes laboratoriais não têm grande utilidade a não ser como auxiliares no diagnóstico diferencial. A observação de

características como bordas externas bem delimitadas ou um halo esbranquiçado, escamas espessas e prateadas, inflamação e presença de pontos de sangramento após raspagem (sinal de orvalho sangrante ou de *Auspitz*) são aspetos que auxiliam no diagnóstico diferencial (Rodrigues e Teixeira, 2011).

### 3.1.1. Psoríase vulgar – psoríase crónica em placas

Manifesta-se por placas eritematosas redondas ou ovais, de variados tamanhos, bem delimitadas, avermelhadas, com escamas secas e aderentes, prateadas ou acizentadas, podendo apresentar um anel esbranquiçado, conhecido como anel de *Woronoff*, em redor da placa. Desenvolvem-se numa distribuição relativamente simétrica e em qualquer localização do corpo; os sítios mais comuns para o seu desenvolvimento são o escalpe, os cotovelos, os joelhos e o sacro. A sua superfície tem, usualmente, um aspeto escamoso e um coçar leve pode produzir uma aparência reluzente uma vez que levanta algumas escamas da lesão, podendo resultar num sangramento capilar se for contínua. Ocasionalmente, as lesões, em vez de escamosas, estão cobertas por uma queratina dura e firmemente aderida (Krueger e Ellis, 2005; Rodrigues e Teixeira, 2011).



Figura nº 4 - Psoríase no cotovelo. Adaptado de Oliveira e Baumgarth (2003).

Nesta ocorre um influxo de linfócitos CD4+ ativados para a derme e tanto de CD4+ como CD8+ para a epiderme. Assume-se que as primeiras são células efectoras e as segundas um sistema regulatório ou supressor celular, embora se propinha que também possam ser efectoras como as CD4+ (Fry *et al.*, 2007).

O fenómeno Köbner, em que as lesões da psoríase tende a desenvolver-se em sítios de trauma, ajuda no diagnóstico mas não é visto em todos os pacientes. Para além deste, outros factores ambientais comum aos tipos de psoríase podem estar presentes: stress, drogas, álcool, obesidade, tabaco e infecções bacterianas. As lesões flutuam em escalas diferentes ao longo dos meses e dos anos, podendo afetar mais locais e com maior extensão de cada vez que surgem. Uma remissão prolongada pode ocorrer espontaneamente ou ser induzida por tratamentos (Fry *et al.*, 2007; Krueger e Ellis, 2005).

### 3.1.2. Psoríase gutata

A psoríase gutata é uma erupção em pequenas placas, tipicamente com 1 cm de diâmetro, distribuídas pelo tronco e região lombar, que normalmente surge após uma infecção do trato respiratório superior por *Streptococcus* ou por vírus (amigdalites, gripes, varíola), trauma físico, *stress* emocional ou fármacos anti-malária, ocorrendo principalmente em crianças, adolescentes e adultos jovens e tendo um bom prognóstico. Mãos e pés são afectados simultaneamente, com mobilidade restrita e fissuras dolorosas. As erupções persistem por dois meses e, em geral, clareiam após este período (Krueger e Ellis, 2005; Rodrigues e Teixeira, 2011).



Figura nº 5 – Psoríase gutata. Adaptado de Diamantino e Ferreira (2011).

O início desta está associado ao influxo de linfócitos CD4+ ativados para a derme e epiderme e CD8+ para a epiderme. Pensa-se que a proliferação de queratinócitos se

deve a citocinas produzidas pelas CD4+ ativadas, sugerindo o efeito do superantígeno. Esta partilha ainda os mesmos factores de risco (Fry *et al.*, 2007).

### **3.1.3. Psoríase palmoplantar**

A psoríase palmoplantar é uma forma comum de erupção delimitada às mãos e solas dos pés, predominante em mulheres. Cerca de 12% dos pacientes podem desenvolvê-la e as placas são, em geral, bem delimitadas, tanto finas como espessas, provocando fissuras e dor, atingindo apenas áreas de maior atrito ou a totalidade. Estas lesões tendem a ser remitentes e as manchas surgem brancas, passando para castanhas e desaparecendo lentamente e a inflamação promove uma potente escamação. A relação entre esta condição e as outras variantes da psoríase é controversa uma vez que é normal encontrá-la isoladamente, não avançando para as formas mais generalizadas da patologia (Krueger e Ellis, 2005; Rodrigues e Teixeira, 2011).

### **3.1.4. Psoríase inversa**

Apresenta um padrão inverso às outras lesões, localizando-se nas dobras cutâneas, e estas são mais húmidas, planas e sem escamação por estarem sujeitas à irritação pelo atrito e suor. Podem ainda ser eritematosas, com placas brilhantes e sem escamas, e confundidas com dermatites ou com cândida (Rodrigues e Teixeira, 2011).

### **3.1.5. Psoríase eritrodérmica**

A psoríase eritrodérmica é mais observada em pacientes com psoríase severa pré-existente mal controlada ou negligenciada. Clinicamente parece-se com uma dermatite esfoliante ou queimadura, com severo eritema, uma vez que as lesões são generalizadas e abrangem extensas áreas do corpo ou a sua totalidade, aparecendo sobre a pele como vermelhidão e escamação fina frequentemente acompanhada por prurido intenso e dor, podendo ocorrer inchaço (Rodrigues e Teixeira, 2011).

A história clínica é fulcral para que se possa fazer um diagnóstico diferencial com outras patologias. Os portadores desta patologia correm ainda o risco de desenvolver septicemia, hipotermia e desidratação constante (Krueger e Ellis, 2005).

### **3.1.6. Psoríase pustular generalizada**

A psoríase pustular generalizada é a que mais ameaça a vida e irrompe subitamente em indivíduos sem história da patologia; em alguns casos parece ser despoletada pelo uso sistémico ou tópico de corticosteroides. Pequenas pústulas estéreis emergem e avançam em ondas pelo corpo e o pus consiste em glóbulos brancos acumulados. Tende a manifestar-se em três fases cíclicas: eritema, formação de pústulas e descamação da pele (Rodrigues e Teixeira, 2011). Os indivíduos portadores encontram-se, normalmente, doentes sistemicamente e complicações como desidratação, hipocalcemia, septicémia e hipotermia são também comuns (Krueger e Ellis, 2005).

### **3.1.7. Psoríase ungueal**

Envolve as unhas, correspondendo a um grande estigma da doença, pois interfere com as relações sociais do indivíduo que as apresenta. As alterações ungueais observadas nos pacientes com psoríase dependem do local da unha envolvido e podem caracterizar-se por depressões, descoloração, hiperqueratose subungueal e estrias longitudinais (Rodrigues e Teixeira, 2011).

### **3.1.8. Psoríase artropática**

A psoríase artropática atinge as articulações, causando deformidades – muitas vezes permanentes, exigindo um diagnóstico preciso e um tratamento precoce. O seu desencadeamento pode surgir devido a um factor ambiental, como uma infeção, ou pelo fenómeno de *Koebner*. Encontra-se quase sempre associada a um tipo de psoríase que atinja a pele, embora possa desenvolver-se sem nenhum sinal externo, o que dificulta o seu diagnóstico. Psoríase artropática nos dedos aumenta em 86% a probabilidade de a encontrar nas unhas (Rodrigues e Teixeira, 2011).

Esta ocorre, normalmente, dez anos após a doença de pele ser diagnosticada e prevalecendo entre 6% a 42%, dependendo da população estudada. No primeiro estudo epidemiológico que ocorreu em Espanha, 13% da população de 3320 pacientes com psoríase moderada a severa, tiveram o seu diagnóstico confirmado após o diagnóstico de psoríase das articulações (Puig *et al.*, 2009).

### **3.2. Diagnóstico diferencial**

A psoríase pertence às doenças de pele chamadas de eritemato-escamosas devido às áreas avermelhadas que escamam e, como tal, o quadro clínico da psoríase, sendo bastante típico de outras doenças da pele e apresentando características semelhantes, pode dificultar o diagnóstico. De entre as doenças que devem ser consideradas no momento do diagnóstico estão as dermatites seborreicas e de contacto, eczemas, sífilis secundária, micoses, intoxicações e líquen simples crónico, retardando o diagnóstico definitivo ou afetando a sua evolução por uso inadequado de medicamentos (Rodrigues e Teixeira, 2011).

A psoríase ungueal, por exemplo, pode ser confundida com micoses (onicomicoses) mas o exame e a cultura de fungos encaminham para um diagnóstico correto; a forma mais leve de psoríase no couro cabeludo, por sua vez, confunde-se com dermatite seborreica ou caspa; a gutata com um aparente quadro de alergias ou intoxicações; a palmoplantar com alergias ou micoses; neoplasias, dermatites atópicas ou seborreicas, quadros infecciosos ou metabólicos podem confundir-se com a eritrodérmica. A psoríase postular, por sua vez, tem sintomas como febre, mal-estar fraqueza, calafrios e taquicardias, podendo remeter para uma bacteriémia (Tabela I) (Rodrigues e Teixeira, 2011).



Tabela I – Diagnóstico diferencial e tratamento das variantes da psoríase. Adaptado de Krueger e Ellis (2005).

Variante	Diagnóstico diferencial	Tratamento
<b>Psoríase Gutata</b>	<i>Pityriasis versicolor</i> e <i>rosea</i>	Tópicos, UVB quando associada com tonsilite recorrente
<b>Pés e mãos</b>	Eczema endógeno; dermatite por contacto	Evitar exposição a irritante (sabão e detergentes) – oclusão poderá ser realizada para aumentar o efeito mas aumenta também os efeitos secundários; agentes sistémicos;
<b>Psoríase Palmoplantar pustular</b>	Infeções dérmicas	Agentes tópicos, baixa dose de ciclosporinas, acitretina
<b>Psoríase pustular generalizada</b>	Pustoloderma exantemoso tóxico agudo	Admissão urgente hospitalar; descanso, corticosteroides tópicos, análogos da vitamina D e terapia sistémica
<b>Psoríase Eritrodérmica</b>	Erupções por drogas, vários tipos de eczema, linfoma cutâneo das células;	Admissão hospitalar, hidratação; descanso; emolientes, corticosteroides tópicos, tratamento sistémico
<b>Envolvimento das unhas</b>	Dermatite, alopecia areata	Loção com corticosteroides tópicos; injeção local de corticosteroides; UVA
<b>Psoríase genital</b>	Infeção por <i>Candida</i> , seborreia, dermatite, dermatite por contato; Doença de <i>Hailey-Hailey</i> ;	Corticosteroides, antifúngicos e combinações;
<b>Psoríase no escalpe</b>	Seborreia, alergia por contato;	Shampoo que atuem por 15 minutos, loções com corticosteroides, entre outros;
<b>Psoríase facial</b>	Seborreia por contato, dermatite por contato, dermatite atópica;	Corticosteroides tópicos fortes;

### **3.3. Grupos especiais afetados pela psoríase**

#### **3.3.1. Na infância**

Na maioria das crianças esta pode ser tratada com medicamentos tópicos como corticosteroides tópicos apesar do excesso destes poder levar a uma atrofia cutânea. A fototerapia é efetiva mas a exposição a luz ultravioleta é melhor quando minimizada, evitando os cancros cutâneos ou o envelhecimento precoce. Estas apresentam também dificuldades em lidar com a presença da patologia, precisando de suporte psicológico (Krueger e Ellis, 2005).

No estudo de Tollefson *et al.* (2009), a incidência da patologia na população pediátrica rondava os 40.8/100000 crianças, número considerado baixo quando comparado com estudos que estimam uma incidência de 140/100000 crianças ou 108/100000 crianças, e o estudo de Huerta *et al.* (*cit in* Tollefson *et al.*, 2009), no Reino Unido, estima uma incidência de 116/100000 crianças, quase o triplo dos portadores encontrados no estudo de Tollefson *et al.* (2009). Estes resultados podem resultar de diferentes factores como falta de validação dos códigos de diagnóstico ou ausência de um mecanismo de exclusão dos casos de prevalência, exagerando o valor dos resultados. Além disso, os diagnósticos não foram confirmados no estudo, nem referência dos casos a um dermatologista, o que se pode ter refletido nas altas taxas de pacientes psoriáticos, além das possíveis diferenças a nível dos fatores de risco ambientais (Tollefson *et al.*, 2009).

Os autores do estudo de Tollefson *et al.* (2009) apontavam como principais factores de risco a medicação tomada, o stress na infância, a obesidade e a infeção por *Streptococcus*, já que muitas crianças frequentavam creches e estavam expostas a múltiplas bactérias e agentes virais.

#### **3.3.2. Na gravidez**

Esta patologia parece melhorar durante a gravidez na maioria dos casos mas, menos frequentemente, ocorre um pico dramático durante a mesma que diminui no pós-parto. Normalmente utiliza-se as modalidades tópicas para o tratamento, excepto os retinóides

ou os UVB, quando possível. A maioria dos tratamentos sistémicos são potenciais teratogénicos mas as ciclosporinas parecem ser seguras. A gravidez deve ser ainda evitada dois anos após a toma de acitretin, por exemplo (Krueger e Ellis, 2005).

### **3.3.3. Nos idosos**

Usualmente, os idosos necessitam de serem ajudados durante os tratamentos tópicos e a fototerapia pode não ser praticável nos mesmos. O metotrexato é normalmente bem tolerado mas doses mais pequenas são necessárias principalmente devido à saúde renal, assim como o uso da ciclosporinas passa a ser limitado pelo mesmo problema (Krueger e Ellis, 2005).

### **3.4. Prevenção da psoríase**

A psoríase não pode ser prevenida já que a sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida e, na maioria dos casos, há já uma programação genética para o seu aparecimento. Os portadores da patologia, no entanto, podem prevenir o agravamento das lesões das seguintes formas e espaças o tempo entre lesões (Rodrigues e Teixeira, 2011):

- Evitando o *stress*, queimaduras, cortes ou traumas na pele;
- Tratando rapidamente as infeções gerais que os acometem, sobretudo do trato respiratório superior;
- Minimizando o uso de certos medicamentos como AINEs, anti-maláricos,  $\beta$ -bloqueadores, imunossuppressores ou corticosteroides por via oral e injetável;
- Hidratar diariamente a pele;
- Evitar raspar as lesões;

### **4. Co-morbilidade da psoríase**

Apesar de lhe ser atribuída uma baixa mortalidade, esta pode causar uma considerável morbidade, tendo um profundo impacto na qualidade de vida dos portadores. É sabido

que a psoríase, a severa em particular, está epidemiologicamente associada a outras doenças uma vez que partilham fatores patogénicos com diferentes órgãos como alvo. Recentemente tem sido associada uma co-morbilidade entre esta e as doenças cardiovasculares, a artrite, a doença de Crohn, a obesidade e a síndrome metabólica, com considerável impacto da mortalidade e morbidade em pacientes com formas severas da doença (Diamantino e Ferreira, 2011; Puig *et al.*, 2009).

Esta teoria advém do facto de a síndrome metabólica ser um factor de risco importante em patologias cardíacas, como co-morbilidade, devido à presença de uma inflamação crónica persistente. Por analogia, espera-se que os pacientes com psoríase mostrem o mesmo padrão de co-morbilidade com base na evidência epidemiológica da hipótese anterior (Schmitt *et al.*, 2007).

Ao contrário dos síndromes, nas quais uma patologia manifesta-se de maneiras diferentes geralmente ao mesmo tempo, as co-morbilidades são manifestações secundárias de uma doença e podem ocorrer várias vezes em um ou mais órgãos. Apesar de serem condições secundárias, estas têm um grande impacto na saúde e na vida social (Schmitt *et al.*, 2007). A descoberta da co-morbilidade cardiovascular com um impacto considerável tanto na morbidade como na mortalidade em pacientes com psoríase obriga os dermatologistas a procurar os fatores de risco (obesidade, tabaco, desordens lipídicas) e recomendar o tratamento necessário (Tabela II) (Schmitt *et al.*, 2007).

Tabela II – Co-morbilidade da psoríase. Adaptado de Schmitt *et al.* (2007).

<b>Co-morbilidade da psoríase</b>
Doenças em comum: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artrite psoriática</li> <li>• Doença de Crohn</li> </ul>
Persistência de ativação das células T cutâneas
Linfoma das células T cutâneo
Inflamação da pele crónica/sistémica
Hipertensão
Síndromes metabólicas
Obesidade abdominal
Diabetes e resistência à insulina
Predisposição à trombose
Co-morbilidade relacionada com a QdV <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiedade</li> <li>• Depressão</li> <li>• Fumadores</li> <li>• Alcoolismo</li> </ul>
Co-morbilidade relacionada com tratamentos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrotoxicidade</li> <li>• Hepatotoxicidade</li> </ul>
Cancro de pele

O risco cardiovascular associado a síndromes metabólicas em pacientes com psoríase, parece diminuir com o tratamento para a doença inflamatória uma vez que a componente inflamatória é reduzida. A confirmação desta teoria justificaria o tratamento sistémico da psoríase – em adição à eficácia do tratamento em termos de dermatologia e psicologia, do meio socioeconómico e da qualidade de vida – e o tratamento traria um benefício fármaco-económico (Schmitt *et al.*, 2007).

No entanto, a presença isoladamente da psoríase pode também aumentar o risco de doença vascular, novamente devido aos processos imunes e inflamatórios intrínsecos ao processo de psoríase, como apresentado no estudo de Gelfand *et al.* (*cit in Shelling et al.*, 2008).

Como resultado, a psoríase é agora considerada uma doença sistémica com manifestações predominantemente cutâneas, apresentando um significativo impacto na qualidade de vida e com repercussões físicas, emocionais, sexuais e financeiras. O

percurso clínico da doença é variável e, enquanto em alguns pacientes a terapia intermitente é satisfatória, um regime de tratamento permanente é necessário na maioria dos casos (Puig *et al.*, 2009).

Há numerosas indicações epidemiológicas, patogénicas e genéticas que suportam a associação entre a doença de *Crohn* e a psoríase. Denote-se que os pacientes com psoríase têm um risco relativamente alto de desenvolver *Crohn* e *vice-versa*. Devido à baixa prevalência desta patologia na população em geral (0.1%-0.3%), a associação entre as duas doenças é difícil de ser efetuada. É sabido, no entanto, que o TNF- $\alpha$  têm um papel importante em ambas as doenças – foi demonstrado a eficácia terapêutica de anticorpos anti-TNF- $\alpha$ , como o *infliximab* e *adalimumab*, uma vez que numerosos estudos suportam a hipótese de uma via comum inflamatória com diferentes órgãos como alvo. Finalmente, existem ainda ligações genéticas entre estes, como o polimorfismo que afeta a ligação na região promotora da TNF- $\alpha$  e a proximidade de suscetibilidade do *loci* de ambas as doenças (Schimtt *et al.*, 2007).

Apesar da maioria dos estudos epidemiológicos indicarem que os pacientes com psoríase têm o mesmo risco de desenvolver linfomas do que a população em geral, vários estudos sugerem que o risco pode estar ligeiramente aumentado (Schimtt *et al.*, 2007). Os linfomas parecem ocorrer sempre em pacientes com as formas mais severas da doença, hospitalizadas frequentemente e recebendo terapias sistémicas, ou que estão expostos a doses acumulativas de metotrexato (Schimtt *et al.*, 2007).

Os síndromes metabólicas, originalmente descritos como síndrome x, envolvendo a obesidade, resistência à insulina, hipertensão, tolerância à glucose ou diabetes, ou dislipidemia com triglicéridos altos. Isto corresponde a um *cluster* de fatores de risco cardiovasculares pelo que uma variedade de diagnósticos foi proposta. A presença de uma síndrome metabólica triplica o risco de uma paciente desenvolver diabetes tipo 2 e duplica o risco de desenvolver uma patologia cardiovascular. É sugerido também que estes são um fator de risco para o cancro maligno, principalmente do cólon. A obesidade e a gordura abdominal em particular são o principal fator etiológico das síndromes metabólicas, uma vez que o tecido adiposo abdominal funciona como um órgão endócrino pela libertação de ácidos gordos livres, angiotensina II e adipoquinas. Os

ácidos gordos livres inibem a obtenção de glucose pelos músculos, contribuindo para a resistência à insulina. Em combinação com a angiotensina II, afetam ainda o pâncreas e causam hipertensão, atuando como vasoconstritores (Schimtt *et al.*, 2007).

O TNF- $\alpha$  e outras citocinas diminuem a eficácia da insulina e podem causar hipertensão. As hiperglicemias e as altas concentrações de ácidos gordos livres estimulam o aumento da produção de triglicéridos pelo fígado, reduzindo os níveis circulantes de HDL-C. Estas síndromes são ainda caracterizados pelo estado pró-inflamatório (altos níveis de proteínas C-reativas) e estado protrombótico. Estes estados estão relacionados com as altas concentrações de citocinas inflamatórias, TNF- $\alpha$  em particular (Schimtt *et al.*, 2007).

Há um crescente nas evidências que demonstram que os estados inflamatórios crônicos como a psoríase como os encontrados nas doenças crônicas, como a artrite reumatóide, são capazes de exacerbar ou despoletar as síndromes metabólicas, associando o tratamento com bloqueadores da TNF- $\alpha$  à redução da incidência de patologias cardiovasculares. Este aumento está ainda reportado em pacientes que utilizaram o tratamento de metotrexato (Schimtt *et al.*, 2007).

Há cerca de 30 anos, McDonald & Calabresi (*cit in* Schimtt *et al.*, 2007) analisaram 3 estudos em separado e conseguiram identificar uma ligação positiva entre o aumento do risco de mortalidade por alterações cardiovascular com pacientes hospitalizados em tratamento contra a psoríase severa. Um estudo, baseado na população Sueca e envolvendo 372 pacientes hospitalizados por psoríase, encontraram o risco e hipertensão e enfarte do miocárdio, elevado. Outro estudo, no departamento de dermatologia de um hospital alemão, analisou mais de 42000 pacientes, sendo que 2941 estavam diagnosticados com psoríase. Após um ajuste para a idade e género, foi encontrado uma taxa aumenta de obesidade, hipertensão, falha cardíaca e diabetes em pacientes com psoríase, quando comparado com os grupos de controlo. Estes dados foram confirmados por estudos nos Estados Unidos da América, onde 73% dos pacientes tinham co-morbilidade com hipertensão, diabetes e patologias cardíacas. A falha em encontrar esta ligação com pacientes em ambulatório parece indicar que é um

risco aumentado apenas em pacientes com formas severas de psoríase (Schimtt *et al.*, 2007).

O risco aumentado de morte por patologia cardíaca, aneurisma ou embolismo pulmonar em pacientes hospitalizados com psoríase pode dever-se a fatores protrombóticos, mais do que às síndromes metabólicas uma vez que estes promovem aterosclerose por atuarem nas células da coagulação e endoteliais. O fato de o nível de ácido fólico decrescer, talvez por aumento do consumo e diminuir da absorção é outra das causas. O álcool e o tabaco podem também contribuir para a co-morbilidade em pacientes com psoríase. O alcoolismo e a cirrose são mais comuns em doentes com psoríase, assim como os fumadores, quando comparado com a população geral em estudos de caso-controlo, assim como os estados de alta depressão, ansiedade, obsessão e dificuldade em verbalizar emoções (principalmente raiva). A associação entre a psoríase severa e a depressão e o suicídio é de 7.2% em pacientes hospitalizados. A co-morbilidade psicológica contribui para um estilo de vida sedentário, o alcoolismo, fumar e outros fatores de risco (Schimtt *et al.*, 2007).

As síndromes metabólicas (obesidade, hipertensão ou a diabetes do tipo 2) representam um fator de risco elevado para a morte por patologia cardiovascular. A psoríase severa parece associada a esta complexa doença e está relacionada com o aumento do risco de morbilidade e de mortalidade. A causalidade permanece incerta mas propõe-se que as síndromes metabólicas resultam de alterações endócrinas promovidas pela atividade crónica inflamatória associada à psoríase. Correntemente permanece pouco claro o grau de efetividade do tratamento da psoríase irá reduzir a predisposição para síndromes metabólicas e a mortalidade aumentada. Infelizmente, os efeitos cumulativos dos tratamentos anti-psoriáticos também estão associados a morbilidades. O cancro de pele está ainda aumentado em pacientes com psoríase ou que recorram à fototerapia e principalmente por ser utilizada a exposição à luz solar como uma terapia para os pacientes de psoríase. A artrite psoriática pode ainda levar à destruição das articulações devido aos estados inflamatórios constantes (Berth-Jones, 2005).



## 5. Psoríase e alterações na qualidade de vida (QdV)

Exclusivamente estudada e discutida na literatura dermatológica durante muitos anos, a introdução da medicação biológica nesta patologia, mais recentemente, trouxe melhorias consideráveis no seu tratamento. No entanto, o facto deste tratamento ser aprovado exclusivamente para a psoríase moderada a severa levou a uma acesa discussão sobre a controvérsia defenição de severidade da doença (Berth-Jones, 2005).

Na prática clínica, os dermatologistas definem a severidade da psoríase consoante a área (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) ou pela percentagem de área afetada (*BSA* – assumindo que a palma da mão é equivalente a 1% da superfície do corpo), usando *scores* para os sintomas, no qual o corpo é dividido em 4 regiões (Berth-Jones, 2005; Rodrigues e Teixeira, 2011):

- Cabeça e pescoço
- Tronco
- Extremidades superiores
- Extremidades inferiores

Da perspectiva do paciente, no entanto, o impacto da psoríase a nível físico, social e emocional é muito importante. O *stress* relacionado com a patologia (IRS) é um problema que os pacientes enfrentam, resultante da reação da sociedade à sua patologia, levando a um crescimento exponencial do número de estudos que incluem a qualidade de vida no reflexo da conceptualização global da psoríase (Berth-Jones, 2005).

Componentes individuais destes sistemas, especialmente eritema, infiltração e descamação, são usados para os cálculos da pontuação dos sintomas. Um método comum de avaliação da eficácia das diferentes modalidades de tratamento na psoríase é biopsar a pele antes, durante e após a terapia. Marcadores de proliferação, diferenciação, inflamação e ativação de células imunes também são usados frequentemente. Entretanto, é prudente incluir também a perceção do paciente quanto à eficácia da terapia em uso. Visando isso, uma nova forma de medir a eficácia da terapia tem sido obtida através da aplicação de medidas da qualidade de vida do paciente (QOL –

*Quality of Life*), as quais são quase sempre avaliadas através de questionários de relato próprio, o que facilita a participação do paciente (Rodrigues e Teixeira, 2011).

Algum consenso foi alcançado após a definição de moderada a severa a ser apresentada por portadores candidatos a tratamentos sistêmicos ou a fototerapia, incluindo, para além da pele, condições sociais e físicas. Indivíduos com psoríase severa deverão ter, tipicamente, mais de 10% de BSA, ou uma percentagem inferior desde que sejam afetados em áreas de difícil tratamento tópico ou associadas a uma dificuldade funcional alta como a face, os genitais, as mãos e pés, as unhas, ou o escalpe. Outras formas de psoríase (eritodérmica ou pustular) normalmente requerem uma terapia sistemática, incluindo fotoquimioterapia. O metotrexato ou os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) estão indicados na psoríase artrítica, dependendo da percentagem da BSA. Indivíduos com mais áreas envolvidas, em que a doença não é adequadamente controlada pela terapia tópica, ou que promovam debilidade física e mental devem também ser considerados candidatos à terapia sistémica ou à fototerapia (Puig *et al.*, 2009).

O critério de hospitalização varia segundo o sistema de saúde de cada país mas as múltiplas condições de co-morbiliadade que às vezes acometem os pacientes são uma das principais razões para tal ocorrer. Os autores de um estudo populacional conduzido no Reino Unido envolvendo mais de 127 000 pacientes com psoríase moderada e 3800 com severa encontraram a presença de diabetes, hipertensão, obesidade e fumadores no primeiro grupo e obesidade, diabetes e fumadores no segundo grupo, embora mais frequentemente no último grupo, com internamento dos que apresentavam alterações cardiovasculares e psoríase (Schimtt *et al.*, 2007).

As doenças auto-imunes afetam emocionalmente as suas portadoras e as relações interpessoais dos mesmos. Embora a psoríase não afete a sobrevivência, é certo que existe um impacto negativo no bem-estar físico e psicossocial do paciente, demonstrado pelo detrimento na sua qualidade de vida. Os portadores apresentam uma redução na qualidade de vida a nível psicológico, às vezes superior ao encontrado com outras doenças crónicas, pois sentem-se estigmatizados e avaliados com base na aparência

decorrente na doença, o que faz com que entrem em depressão e tentem o suicídio em mais de 5% dos casos (Rodrigues e Teixeira, 2009).

O estudo de Berth-Jones (2005) tenta descrever a complexa relação existente entre a severidade dos sintomas de psoríase, a qualidade de vida e os sintomas depressivos, sendo que os resultados devem ser interpretados com cautela antes de serem confirmados por um estudo longitudinal e/ou replicados (Tabela III) (Berth-Jones, 2005).

Tabela III – Descrição dos diferentes tipos de patologia. Adaptado de Sanz (2007).

<b>Fraca</b>	<b>Moderada</b>	<b>Severa*</b>
Doença não altera a QdV	Doença altera a QdV do paciente	Doença altera a QdV
Pacientes podem minimizar impacto da doença e podem não necessitar de tratamento	O paciente pode esperar que o tratamento aumente a sua QdV	A doença não responde positivamente aos tratamentos
Tratamentos não apresentam riscos conhecidos (ex. corticosteroides tópicos)	Terapias usadas apresentam um risco mínimo (apesar de serem caras, inconvenientes, consumirem tempo e pouco eficientes não apresentam danos a longo prazo)	Pacientes estão dispostos a aceitar as alterações promovidas pelas terapias na sua vida para melhorarem da patologia
		Geralmente muito mais de 10% da área corporal está envolvida
		Outros fatores:
Geralmente 5% da superfície corporal é afetada	Geralmente 2% a 20% da superfície corporal é afetada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atitude do paciente;</li> <li>• Localização da doença</li> <li>• Sintomas exarcebados;</li> <li>• Artrite ou artralguas;</li> </ul>

\*definição de severa também considera o impacto nas atividades físicas diárias, sociais e aspetos psicológicos.

O *stress* psicológico influencia na evolução da doença e da terapia – mais que 60% dos indivíduos descrevem o *stress* como um factor desencadeante ou exacerbador – e, como tal, a intervenção psicológica tem um importante papel no manuseamento da psoríase, sobretudo quando em paralelo ao tratamento farmacológico, produzindo uma significativa melhoria na severidade da doença (Rodrigues e Teixeira, 2011). A hipótese de que os eventos de *stress* poderiam atuar na etiologia da psoríase foi primeiramente sugerida na observação e casos de série não controlados, sendo confirmado por estudos prospectivos e retrospectivos um pouco por todo o mundo. No entanto, os estudos são normalmente efectuados em pacientes com uma longa historial da doença, sem exploração dos papéis dos factores potencialmente moduladores da susceptibilidade da doença como o suporte e as ligações pessoais (Martin e Arruda, 2004).

Varios estudos sugerem que a depressão tem um papel considerável na morbilidade dos pacientes com psoríase e a desmoralização e insatisfação com o tratamento desta pode contribuir para a depressão, afectando a adesão ao tratameto e modificando a percepção ao prurido, um sintoma típico da patologia. Embora estudos sobre os aspectos individuais que causam a morbilidade da psoríase, poucos se debruçam em estudar a relação existente entre estes aspectos (Berth-Jones, 2005).

Na sua generalidade, a depressão pode resultar das dificuldades a longo termo devido ao problema de pele visível embora não pareça estar directamente envolvida a nível cerebral, excepto na possibilidade que a cronicidade da doença leve a uma depressão primária. Outro mecanismo, no sentido oposto, resulta da diminuição dos sintomas das depressões com o tratamento adequado e eficaz da psoríase, tanto pela diminuição visível das lesões, como por alterações químicas a nível cerebral perpetuada pelo tratamento que afectam as cascatas envolvidas na patologia depressiva. No entanto, não está explicado totalmente que cascatas são mediadas para que ocorra uma reduçã da depressão consoante a diminuição dos sintomas de psoríase. Os estudos por inquérito são também discutíveis, uma vez que é possível que os portadores se encontrem frustrados com a patologia que possuem e por isso se sintam tentados a exagerar o quanto se encontram afectados psicologicamente na tentativa de ajudar no desenvolvimento de uma cura (Berth-Jones, 2005).

O estudo de Martins e Arruda (2004) inclui, ao contrário da maioria dos estudos, apenas pacientes com uma exacerbação recente da doença para que não houvesse a tendência dos pacientes de justificar o aparecimento da mesma com uma crise psoriática por relacionamento directo destas duas variáveis por parte dos inquiridos. Uma das hipóteses propostas pelos autores seria o facto de vários eventos stressantes, num espaço de tempo limitado, pudessem exceder as capacidades individuais e induzir uma crise de vulnerabilidade, mas este paradigma parece difícil de confirmar (Martins e Arruda, 2004).

O uso de terapias mais específicas especialmente com o advento da medicina biológica permitiu que alguns pacientes se aproximassem, cada vez mais de uma remissão ou redução substancial das crises, melhorando substancialmente a sua qualidade de vida. Apesar disto, mesmo hoje em dia, apenas 27% dos pacientes expressam grande satisfação com os tratamentos *versus* a baixa satisfação. Mencionam-se os efeitos colaterais como os maiores aspetos negativos do tratamento, o que também é refletido na qualidade de vida (Rodrigues e Teixeira, 2011).

## **6. Estado da arte sobre o tratamento da psoríase**

Não existe cura para a psoríase e a estratégia de tratamento centra-se em minimizar a severidade dos sintomas e melhorar a qualidade de vida do portador, sendo fundamental um diagnóstico diferencial de forma a afastar a possibilidade de existir diagnóstico errados e a co-morbilidade com outras patologias. As diferentes opções de tratamento para a psoríase variam quanto à modalidade, mecanismo de ação, toxicidade e eficácia e é influenciada pela severidade e localização da doença, eficácia, tempo de uso, efeitos secundários e acessibilidade ao tratamento, além da preferência do paciente e a tentativa de melhorar a sua qualidade de vida (Declercq e Pouliot, 2013; Rodrigues e Teixeira, 2011). Contudo, atualmente, o consenso entre estudos diz que o melhor resultado no tratamento é alcançado pela combinação medicamentosa (Rodrigues e Teixeira, 2011).

Quanto ao mecanismo de ação, de uma forma resumida, as terapias são formuladas para atuarem em diferentes pontos específicos da patogénese (Rodrigues e Teixeira, 2011):

- Supressão da ativação das células T;
- Inibição da ativação e migração para a pele de células T;
- Bloqueio da estimulação dos recetores de células T ou da co-estimulação
- Controle da migração de células T
- Alteração do balanço de citocinas e neutralização do seu efeito

Assim, uma variedade de terapias foi aprovada e encontra-se disponível para o tratamento da psoríase, desde os agentes tópicos até formas mais fortes como a fototerapia ou os tratamentos sistémicos. De entre as terapias sistémicas, as mais utilizadas são a fototerapia (radiação ultravioleta), a fotoquimioterapia e os agentes biológicos, isoladamente ou em combinação entre elas ou com terapias tópicas. Recentemente, os compostos bioativos que atuam a nível celular foram adicionados aos tipos de tratamentos (Puig *et al.*, 2009; Sanz, 2007). Entre eles podem ser identificados os tratamentos anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL-23, outros tratamentos anti-citocinas, tratamentos anti-células-T, inibidores de pequenas moléculas, inibição do factor de crescimento nervoso e tratamentos naturais (Berth-Jones, 2005; Declercq e Pouliot, 2013).

Em geral, para casos mais suaves, existem terapias tópicas com corticosteroides, com os análogos da vitamina D3 e A a induzirem a apoptose, células inflamatórias, inibir a produção da citocina TH1 induzindo a mudança para os tipos Th2 e tendo um efeito antiangiogénico; retinoides que regulam a expressão da TGF- $\beta$ 2, que é uma supressora da proliferação dos queratinócitos ácido salicílico, antralina e tazarotene. Já para a doença na sua forma moderada a severa usa-se o tratamento sistémico com foto/quimioterapia, e tratamentos sistémicos com imunossuppressores medicamentos biológicos e em combinação com terapia retinoide oral é particularmente benéfica (Rodrigues e Teixeira, 2011), metotrexato e ciclosporinas inibidoras da primeira fase de ativação dos linfócitos mas são usadas com precaução devido aos seus efeitos secundários e o metotrexato, que inibe a replicação dos linfócitos T e dos queratinócitos (Martins e Arruda, 2004; Sanz, 2007).

No geral, os tratamentos para a psoríase passam pelos apresentados em seguida, sendo que alguns destes serão explicados posteriormente:

- Tratamento tópico – inibidores como o tacrolimus e o pimecrolimus, dithranol, análogos da vitamina D3, ácidos salicílicos, ureia, ácidos gordos ómega-3, ácidos glicólicos, óleo de fígado de bacalhau, corticosteróides, retinoides, acitretina;
- Tratamento sistémico: biológicos, ciclosporinas, metotrexato, fototerapia, PUVA (Pradhan *et al*, 2013);

Apesar dos numerosos tratamentos disponíveis, muitos pacientes não se sentem satisfeitos com os resultados. A maioria das pessoas com psoríase acredita estar mal diagnosticada e com uma terapêutica deficitária, e deseja um melhor controlo da doença (Martins e Arruda, 2004).

### **6.1. Agentes tópicos**

A primeira linha terapêutica inclui a aplicação de agentes tópicos que afetam a proliferação e produção de mediadores inflamatórios envolvidos na patogénese da inflamação da pele. É fundamental a utilização diária de hidratantes ou substâncias que ajudem a manter a pele hidratada e com menos escamas. Embora o tratamento tópico seja eficiente para muitos pacientes, aproximadamente 20% necessitam de agentes sistémicos adicionais embora estes tenham um potencial de efeitos colaterais abrangente como hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e cancro de pele, o que limita o seu uso por longos períodos. Outro problema da administração sistémica, no caso dos corticosteroides, é a possibilidade de exacerbar as lesões na pele após o desuso da medicação. Esta terapia é, quando possível, desaconselhada (Rodrigues e Teixeira, 2011).

Tabela IV – Recomendações para o uso tópico de corticosteroides. Adaptado de Menter *et al.* (2009).

- 
- Indicações: psoríase por placas
  - Dosagem: monoterapia 1 a 2 vezes por dia, combinada com outros agentes tópicos, luz UV e agentes sistêmicos;
  - Potência dos esteróides tópicos: o sistema classificativo de Stoughton-Cornell divide-os em 7 classes diferentes:
  - Duração da dosagem: esteróides classes I (2 a 4 semanas de tratamento); agentes menos potentes: redução gradual recomendada segundo a resposta clínica;
  - Resultados a curto prazo: agentes altamente potentes têm maior eficácia do que agentes menos potentes;
  - Resultados a longo prazo: eficácia e risco associada são desconhecidos uma vez que a maioria dos estudos são a curto prazo;
  - Toxicidade: local, com atrofia da pele, alteração de cor; sistêmica, supressão no hipotálamo e pituitária; glaucoma e cataratas, necrose bilateral da cabeça do fêmur com rara ocorrência;
  - Os riscos aumentam quando utilizados com frequência ou dependendo da duração;
  - Gravidez: categoria C
  - Pediatria: o risco nestes pode ser superior para efeitos sistêmicos secundários ou absorção; retardamento no crescimento também pode ocorrer;
- 

## **6.2. Agentes sistêmicos**

### **6.2.1. Metotrexato**

O metotrexato, embora disponível desde 1948, foi introduzido como agente antipsoriático em 1958 e está aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*), com essa indicação, desde 1971. É um antimetabólico estruturalmente análogo do ácido



fólico que inibe de maneira competitiva a atividade da enzima diidrofolato-redutase, sendo considerado quimioterápico específico da fase S (síntese) do ciclo celular. A sua ação é marcante sobre populações celulares em fase de crescimento exponencial, o que explica o efeito seletivo sobre as células tumorais e ação sobre tecidos em proliferação (Carretero *et al.*, 2010; Cuesta-Montero e Belinchón, 2011; Martins e Arruda, 2004).

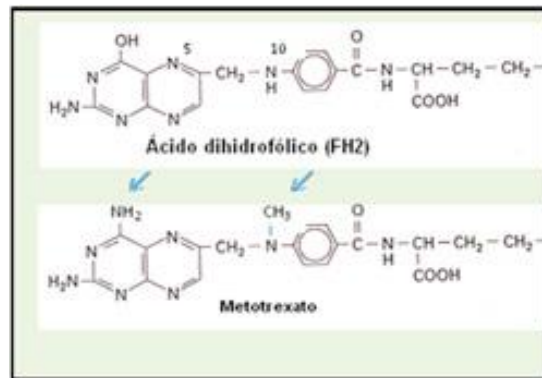


Figura nº 6 - Fórmula química do metotrexato. Adaptado de Carretero *et al.* (2010).

Originalmente, foi usado na psoríase devido ao seu efeito na divisão dos queratinócitos mas, sabe-se hoje, que o seu maior efeito pode ser anti-inflamatório, diminuindo a quimiotaxia dos polimorfonucleares, inibindo a inflamação cutânea C5-a induzida, a quimiotaxia B4-induzida e o número de células OK-T6 positivas na epiderme (Martins e Arruda, 2004). A eficácia deste na psoríase deve-se também às suas propriedades imuno-moduladoras, diminuindo a produção de IL-1 e a densidade de células de *Langherhans* na epiderme, parecendo ainda ter algum efeito nas células apresentadoras de antígeno (Carretero *et al.*, 2010; Cuesta-Montero e Belinchón, 2011; Martins e Arruda, 2004).

Na administração for por via oral, a dose média varia entre 7.5 a 30 mg e a maioria dos autores recomenda que se inicie com uma posologia baixa de cinco a 7.5 mg/Semana, (tendo em consideração e ajustando-se consoante o peso a idade do paciente), sendo que é rapidamente absorvido e atinge picos de níveis séricos entre uma a duas horas. A melhoria clínica costuma ser evidente a partir da terceira semana e o resultado terapêutico máximo ocorre ao final de dois meses, com melhoria das lesões em mais de 75%. Uma vez obtido o resultado terapêutico desejado, a diminuição da dose deverá ser

lenta, em reduções mensais de 2.5 a 5 mg, objetivando a manutenção do seu efeito através da menor dose eficaz possível (Martins e Arruda, 2004). Após uma injeção intramuscular ou intra-venosa rápida, os picos plasmáticos são detetados em aproximadamente metade desse período. Alimentos com leite e antibióticos não absorvíveis como Neomicina podem diminuir a sua biodisponibilidade. O MTX difunde-se e acumula-se nos glóbulos vermelhos e, no soro, cerca de 50% do medicamento é ligado de maneira reversível à albumina, o que faz com que o uso concomitante de outros medicamentos que também se ligam às proteínas possa aumentar a sua toxicidade hematológica (Carretero *et al.*, 2010; Cuesta-Montero e Belinchón, 2011; Martins e Arruda, 2004).

Uma vez absorvido, os níveis deste no plasma têm redução trifásica – a rápida fase de distribuição é seguida por uma segunda fase de duas a quatro horas que reflete a excreção renal; a terceira fase representa a meia-vida terminal de 10 a 27 horas e é secundária à circulação enterohepática. Essa meia-vida terminal, se for indevidamente prolongada em consequência de insuficiência renal pode ser responsável pelos principais efeitos tóxicos da droga sobre a medula óssea e sobre o trato gastrointestinal (TGI). Entre 50 a 90% do MTX é eliminado por via renal, por infiltração glomerular e, em menor grau, por secreção tubular que fica diminuída na presença de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou sulfamidas. Sendo um ácido orgânico fraco, que é excretado predominantemente pelo rim pelo que deve ser evitado o uso concomitante de outros ácidos orgânicos fracos, como salicilatos que diminuem o transporte tubular renal e podem prolongar a excreção do MTX. Além disso, existe uma farmacocinética idade-dependente do MTX, com maior distribuição e maior eliminação da droga em jovens; devem ser tomados os devidos cuidados nos pacientes geriátricos, devido a uma possível diminuição da função renal (Martins e Arruda, 2004).

O MTX é indicado na psoríase em placa moderada a severa, eritrodérmicas, pustulosa generalizada ou palmoplantar e, principalmente, na artrite psoriática, em casos que não respondem a tratamentos tópicos ou à fototerapia por PUVA ou UV-B. É ainda usado em casos de urgência onde há perda de eficácia dos agentes biológicos ou usado em combinação com outras drogas sistêmicas para manter a eficácia com redução dos efeitos adversos das drogas com que é combinado (Berth-Jones, 2005).

A seleção do paciente deverá ser cuidadosa, levando em consideração a relação risco/benefício. A adesão ao tratamento é fundamental e os pacientes devem ser alertados sobre os riscos na gestação e abuso de álcool (Martins e Arruda, 2004). Na combinação com outros medicamentos como o infliximab aconselha-se a uma dose baixa uma vez que suprime ou reduz o desenvolvimento de anticorpos contra os agentes biológicos, mantendo assim a sua eficácia (Berth-Jones, 2005).

A avaliação pré-metotrexato compreende: hemograma completo com contagem de plaquetas, bioquímica de sangue e enzimas (ureia, glicose, creatinina, transaminase glutâmico-oxalacética – AST, transaminase glutâmico-pirúvica – ALT, gama glutamil transferase-gama GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, proteinograma), sumário de urina, sorologias para hepatites B e C, e *raio-x* ao tórax (Martins e Arruda, 2004). No primeiro mês, os hemogramas devem ser repetidos semanalmente para evitar mielotoxicidade, efeito grave a curto prazo. De seguida, os exames de controlo (hemograma e bioquímica) passam a ser mensais e, depois, trimestrais, na dependência de sinais e sintomas apresentados por cada paciente. Como os valores das enzimas hepáticas costumam estar alterados nos dois primeiros dias após a administração do MTX, a colheita de sangue deverá ser realizada seis ou sete dias após a última dose. Se o aumento for significativo (mais do que o dobro das taxas normais), deve-se suspender o tratamento durante o período de uma a duas semanas, e repetir os exames que, geralmente, reverterem ao estágio normal; se os valores persistirem por duas ou mais colheitas, o tratamento deve ser suspenso e uma biopsia hepática considerada (Martins e Arruda, 2004).

Em caso de toxicidade hematológica aguda ou de sobredosagem acidental, é necessário reverter imediatamente, por via parental, através do seu antídoto, o ácido folínico ou o fator *citrovorum* e *leucovorina*), em dose semelhante à do MTX. A longo prazo, o efeito colateral mais comum é a toxicidade hepática cumulativa e diferentes estudos demonstraram a alta frequência de fibrose (de um a 50%) e de cirrose (de 0 a 20%). A bioquímica do sangue e outros métodos não invasivos como ultra-som e cintilografia hepática não permitem predizê-la e a biopsia permanece o teste de diagnóstico mais fiel. Todos os guias e normas de utilização internacionais do MTX recomendam a realização da biopsia hepática ao ser atingida a dose acumulativa de um a 1.5 mg em pacientes sem

fatores de risco (abuso de álcool, história pessoal ou familiar de doença hepática, enzimas hepáticas persistentemente elevadas, diabetes *mellitus*, obesidade, história de exposição a drogas hepatotóxicas (Carretero *et al.*, 2010; Martins e Arruda, 2004).

Em pacientes com os fatores de risco citados, deve ser realizada uma biópsia mas, considerando que os índices de complicações das biopsias hepáticas variam de 0.01 a 10% e que tal procedimento é contra-indicado em pacientes com co-morbidades como insuficiência cardíaca e idade avançada, tem-se procurado métodos menos invasivos para avaliar a fibrose e cirrose hepática, sendo as mais promissoras a cintilografia hepática dinâmica e a medida no soro de pró-colagénio III (Carretero *et al.*, 2010; Martins e Arruda, 2004).

O MTX deve ser prescrito de forma rotativa por um período máximo de um ano, em alternância com outras medicações ou procedimentos, além da chegada das terapias biológicas. Entre as principais reações adversas relatadas nas dosagens usadas para tratar psoríase, estão, além de leucopenia, trombocitopenia e anemia megaloblástica, cefaleia, mal-estar geral, vertigens, dificuldade de concentração, distúrbios digestivos (anorexia, gosto metálico, náuseas, vômitos, diarreia e úlcera gástrica), ulcerações na mucosa oral ou estomatite, alopecia, fotossensibilidade, urticária, candidíase, foliculite, febre e depressão. Há relatos de linfomas e de carcinomas cutâneos em pacientes tratados por MTX. Em alguns casos, os linfomas regrediram quando a medicação foi descontinuada, sugerindo uma forte relação causal. Nefrotoxicidade é rara e praticamente nula, já que na avaliação pré-terapêutica exigisse função renal correta e o paciente é orientado a evitar associações com drogas nefrotóxicas ou que interagem com o MTX. Toxicidade pulmonar secundária ao MTX é pouco comum e de fisiopatologia ainda mal conhecido, podendo ser de dois tipos: pneumopatia aguda de hipersensibilidade imprevisível e o segundo tipo crônico obstrutivo, decorrente de fibrose intersticial difusa progressiva (Carretero *et al.*, 2010; Martins e Arruda, 2004).

É uma droga abortiva e teratogénica, principalmente durante o primeiro trimestre (categoria X) e, no sexo masculino, pode causar oligospermia transitória e efeito mutagénico a longo prazo, estando formalmente contra-indicada para homens e mulheres que queiram ter filhos após os três meses de tratamento. A administração de

ácido fólico na dose de um a 5 mg/dia costuma melhorar os sintomas digestivos e prevenir anemia megaloblástica (Berth-Jones, 2005; Carretero *et al.*, 2010; Martins e Arruda, 2004).

A toxicidade cutânea com necrose epidérmica de placas de psoríase é outro efeito colateral que tem sido descrito em poucos casos, geralmente em pacientes idosos. Nos casos relatados, todos os pacientes tinham 55 anos ou mais, e muitos deles apresentavam algum grau de insuficiência renal. Portanto, em pacientes nessa faixa etária é aconselhável que se tenha mais atenção com a função renal e com interações medicamentosas que poderiam fazer parte do mecanismo patogénico das ulcerações nas placas e nas mucosas e que são indicadoras precoces de mielotoxicidade (Berth-Jones, 2005; Martins e Arruda, 2004).

São contra-indicações absolutas ao uso do MTX: gravidez e aleitamento, soro positivo para HIV, imunodeficiência clínica ou biológica, doença infecciosa em atividade, insuficiência renal, hepatite ativa ou recente, cirrose, consumo de bebidas alcoólicas acima de 100g de álcool/dia, úlcera gastroduodenal ativa, hemoglobina abaixo de 10g/dl, leucopenia abaixo de 3000/mm<sup>3</sup> ou plaquetas abaixo de 100000/mm<sup>3</sup>. A não ser em situações excepcionais, não se deve prescrever MTX para crianças (Berth-Jones, 2005; Carretero *et al.*, 2010; Martins e Arruda, 2004).

Tabela V – Contra-indicações do metotrexato. Adaptado de Berth-Jones (2005); Carretero *et al.* (2010); Martins e Arruda (2004).

---

**Relativa**

- Insuficiência renal<sup>a</sup>
- Persistência de enzimas hepáticas anormais<sup>b</sup>
- Hepatite recorrente e activa<sup>b</sup>
- Cirrose
- Consumo excessivo de álcool<sup>a,b</sup>
- Interação com outras drogas<sup>a,b</sup>
- Uso concomitante de drogas tóxicas
- Doenças infecciosas activas
- Agentes imunossupressores
- Úlcera gástrica activa
- Obesidade
- Diabetes<sup>b</sup>
- Hiperlipidémia<sup>b</sup>
- Hipoalbumínia<sup>a</sup>
- Consumo diminuído de ácido fólico<sup>a,b</sup>
- Idade avançada<sup>a</sup>

**Absoluta**

- Gravidez e aleitamento
- Anemia marcada, leucopenia ou trombocitopenia
- Abuso de álcool
- Úlcera péptica
- Falha severa do sistema respiratório
- Imunodeficiência

---

<sup>a</sup>Factores associados a toxicidade hematológica

<sup>b</sup>Factores associados a toxicidade hepática

A terapia tópica concomitante deve ser estimulada como forma de aumentar a eficácia e diminuir a dose de MTX. Embora possam ocorrer efeitos colaterais graves quando o MTX é associado a outros tratamentos sistêmicos, em casos recalcitrantes, conseguem-se bons resultados como o uso combinado ou sequencial de MTX e puva-terapia (Puva) ou fototerapia UVB, ou acitretina, por curtos períodos e com monitorização adequada. A associação à ciclosporina deve ser reservada para casos excepcionais, pois a eliminação dos dois fica diminuída, elevando os seus níveis sanguíneos com risco aumentado de efeitos colaterais graves. Com o advento das terapias biológicas, na artrite psoriática há relatos do uso combinado de MTX e drogas anti-TNF que não apresentam interação (Carretero *et al.*, 2010; Martins e Arruda, 2004).

Em conclusão, o MTX ainda representa uma opção de tratamento com boa relação eficácia/custo/tolerância, notória em países mais pobres. A decisão final da escolha terapêutica de pacientes com psoríase deve ser baseada nas suas necessidades e preferências, mas também nas consequências clínicas e económicas da estratégia terapêutica adotada e alguns estudos confirmam maior tempo de remissão e menor custo em esquemas rotativos com a utilização do MTX (Martins e Arruda, 2004).

Apesar da eficácia do MTX nos estados moderados a severos é importante saber que aproximadamente 30% dos pacientes apresentam algum tipo de toxicidade promovida por este que podem também ele ser de moderado até, em casos mais raros, fatal. A mortalidade é de 1.2/100000 pacientes tratados com este medicamentos. Consequentemente, medir o risco da sua utilização deve ser escrupulosamente observado. A sua toxicidade depende da concentração extracelular da droga e do tempo de exposição à mesma e, quando severo, pode ter efeitos hepáticos e pulmonares estão associados a factores predisponentes.

### **6.2.2. Outros agentes sistêmicos**

A acitretina é relativamente segura excepto em mulheres devido à teratogenicidade, podendo surgir fissuras nos lábios, enfraquecimento capilar e aumento dos lípidos plasmáticos. As ciclosporinas têm uma função rápida, com melhoras a nível de nefrotoxicidade, hipertensão e imunossupressão, mas o seu custo é relativamente alto; a

hidroxicarbamida pode ser usada em pacientes com alterações médias renais e o metotrexato é bastante utilizado devido à sua alta efectividade e baixo custo, levando a náuseas, fibrose hepática e sendo perigoso em pacientes com alterações renais e hepáticas (Cuesta-Montero e Belinchón, 2011).

A utilização de luzes ultravioleta (fototerapia) é um tratamento eficaz mas carcinogénico, causando carcinomas das células escamosas. A monitorização precisa e a combinação de doses precisa da calibração do equipamento, essencial para minimizar o risco e maximizar o efeito. O comprimento de onda utilizado normalmente situa-se entre os 290-320 nm e, tradicionalmente, as lâmpadas fluorescentes emitem uma ampla faixa de comprimentos de onda mas há uma tendência atual para o uso de UVB de banda estreita, com lâmpadas fluorescentes que emitem comprimentos nos 311 nm. Estes aumentam a eficácia e reduzem o risco de queimaduras. Ainda não é claro que a carcinogénese se encontra reduzida em comparação com o tratamento por UVB de banda. As UVA, com comprimentos entre 320-400 nm é minimamente eficaz no tratamento da psoríase quando usado isoladamente, mas torna-se mais eficaz quando combinado com um fotossensibilizante (PUVA) (Cuesta-Montero e Belinchón, 2011).

### **6.2.3. Agentes biológicos**

Na última década, avanços significativos na compreensão da patogénese da psoríase permitiram o desenvolvimento de novos fármacos, produzidos através do uso de biotecnologia recombinante e especificamente direcionados para as alterações imunopatogénicas da doença. Estes fármacos, denominados biológicos, vieram revolucionar a abordagem da psoríase moderada a grave (Chong e Wong, 2007; Cuesta-Montero e Belinchón, 2011).

Esta nova classe de tratamentos consiste na fusão de proteínas e anticorpos que marcam especificamente a atividade das células T ou as citoquinas inflamatórias, inibindo ou modulando o seu sistema imune específico. Estas podem salvar outros órgãos e minimizar os efeitos secundários. São usados em casos severos ou como última escolha por serem caros e, embora tenham efeitos secundários, estão associados a uma toxicidade mais baixa do que os tratamentos sistémicos usados previamente e assim,



indiretamente, menos custosos monetariamente por reduzirem o tempo de internamento hospitalar ou a necessidade de, em alguns pacientes (Chong e Wong, 2007; Declercq e Pouliot, 2013).

São proteínas modificadoras da resposta celular através da sua atividade farmacológica que podem ser sintetizadas em larga escala por técnicas de DNA recombinante para mimetizar as ações das proteínas humanas normais, interagirem com proteínas circulantes ou com recetores celulares. Na dermatologia, os biológicos têm sido usados para tratar doenças inflamatórias de pele como a psoríase e são interessantes por fornecerem longos períodos de remissão. Além disso, pela seletividade do alvo de ação na cadeia de inflamação, os biológicos oferecem eficácia e permitem o uso de terapia por mais tempos. Estes incluem as citocinas e outros agentes antiproliferativos que se apresentam em três diferentes tipos de engenharia molecular (Rodrigues e Teixeira, 2011):

- Recombinantes humanos de citocinas ou fatores de crescimento;
- Anticorpos monoclonais
- Proteínas de fusão

De acordo com a sua classificação, receberam uma nomenclatura estrita. Nomes genéricos de monoclonais quiméricos terminam em “zumba”, anticorpos monoclonais como “umab”, proteínas de fusão como “cept” (Rodrigues e Teixeira, 2011).

Apresentam um bom rácio eficácia-risco, uma vez que têm como alvo específico as moléculas envolvidas na imuno-patogénese da psoríase, facto confirmado por resultados em estudos *in vivo* e *in vitro*. A *European Medicines Agency* (EMA) aprovou agentes como o *efalizumab*, o *infliximab*, o *etanercept* e o *adalimumab* para o tratamento de psoríase em placa moderada a severa em adultos que falharam a resposta ou tinham contra-indicação ou intolerância a outra terapia sistémica como as cefalosporinas, o metotrexato ou os PUVA, sendo por isso considerada por muitos como a primeira escolha terapêutica. No entanto, há ainda uma relativa diminuta experiência temporal destas na sua utilização clínica, são necessários mais estudos para que se desenhe um consenso sobre os benefícios da mesma (Krueger e Ellis, 2005; Puig *et al.*, 2009).

Estes modulam e bloqueiam directamente as citocinas envolvidas no processo, incluindo a IFN-g, a IL-1 e inibem a transcrição de fatores que estimulam o gene de transcrição das citocinas (Sanz, 2007). A introdução dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) constituiu um dos avanços mais significativos no tratamento da psoríase nos últimos anos (Cuestra-Montero e Belinchón, 2011). Além da eficácia observada, uma das grandes vantagens destes agentes é o seu perfil de segurança com a ausência de toxicidade em órgãos alvo, nomeadamente de nefro ou hepatotoxicidade, característica dos tratamentos sistémicos convencionais. Indivíduos sujeitos a tratamentos biológicos mostram melhorias muito maiores dos que sujeitos a tratamentos tópicos, a fototerapia ou a agentes sistémicos convencionais, sendo do agrado dos mesmos (Chong e Wong, 2007; Declercq e Pouliot, 2013; Diamantino e Ferreira, 2011).

Os agentes biológicos são classificados em dois grupos quanto ao seu mecanismo de ação: os moduladores das células T (como o *efalizumab* e o *alefacept*), que não têm atualmente aprovação da EMA, e as anti-citocinas. O segundo grupo de fármacos inclui os anti-TNF $\alpha$ , onde se consideram dois tipos: os anticorpos monoclonais (*adalimumab*, *infliximab* e *golimumab*), as proteínas de fusão (*etanercept*) e os anti-IL12/23p40 (*ustecinumab*). Atualmente, os fármacos biológicos são amplamente utilizados no tratamento de doentes não respondedores ou intolerantes às terapêuticas sistémicas convencionais, associando-se a elevada eficácia e excelente perfil de segurança e tolerabilidade. As recomendações relativas à sua utilização estão bem estabelecidas em *guidelines* nacionais e internacionais (Chong e Wong, 2007; Declercq e Pouliot, 2013; Diamantino e Ferreira, 2011; Krueger e Ellis, 2005).

No entanto, na curta história dos tratamentos biológicos, não existem apenas casos de sucesso, com uma percentagem de perda ou ausência de resposta. Recentemente, o *efalizumab*, inibidor das células T, foi retirado do mercado por estar supostamente associado a um potencial risco de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Além disso, continua a existir alguma preocupação relativamente à imunossupressão causada por estes agentes e conseqüentemente, o risco potencial de desenvolvimento de infeções e neoplasias, início/agravamento de insuficiência cardíaca congestiva ou doenças neurodegenerativas. Assim, a necessidade de uma terapêutica

ainda mais eficaz e segura, preferencialmente associadas a um esquema posológico conveniente e uma monitorização simples, é a força motriz que conduz à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (Diamantino e Ferreira, 2011).

### a) Anti-citoquinas

Como encontrado na literatura, a psoríase apresenta uma produção excessiva da concentração do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), uma citocina próinflamatória vital no desenvolvimento da inflamação promovida pela doença. Esta citocina próinflamatória é produzida por células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos) mas também por linfócitos T efetores, induzindo a inflamação e a morte celular por apoptose e inibindo a génese tumoral e a replicação viral ao estimular a libertação de citocinas inflamatórias (IL-1 beta, IL-6, IL-8 e fator estimulador de colónia monócitos-granulócitos: GM-CSF), moléculas de adesão celular (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) e quimiocinas (Chong e Wong, 2007; Declercq e Pouliot, 2013; Diamantino e Ferreira, 2011; Gudjonsson *et al.*, 2012).

Agentes anti-TNF- $\alpha$  como o *adalimumab*, o *etanercept* e o *infliximab* estão aprovados pela FDA e EMA para o tratamento da psoríase e artrite psoriática e já foram extensamente revistos (Diamantino e Ferreira, 2011). Estes agentes foram desenvolvidos com o intuito de capturar a TNF- $\alpha$ , bloquear a sua atividade e, consequentemente, reduzir a interação entre as células imunes e os queratinócitos (Chong e Wong, 2007; Declercq e Pouliot, 2013; Gudjonsson *et al.*, 2012).

O *infliximab*, por exemplo, é um anticorpo monoclonal que neutraliza a TNF- $\alpha$  através de uma ligação que inibe a produção de citocinas (Declercq e Pouliot, 2013; Diamantino e Ferreira, 2011) assim como o *golimumab*, um anticorpo monoclonal IgG humano, que se liga com elevada afinidade e especificidade tanto às formas solúveis como transmembranares da TNF- $\alpha$ , neutralizando a sua bioatividade por bloquear as suas interações com os recetores desta. As regiões constantes das cadeias leves e pesadas são idênticas, em termos de sequência de aminoácidos, às regiões constantes correspondentes do anticorpo monoclonal quimérico *infliximab*. Teoricamente, o *golimumab* é menos imunogénico, comparativamente a outros anticorpos humanizados.

Está aprovado, desde 30 de Setembro de 2009 pela EMA, com uma injeção subcutânea de 50 mg, mensal, para o tratamento de adultos com formas ativas e moderadas a graves de artrite reumatoide (AR) e artrite psoriática (AP) (Diamantino e Ferreira, 2011; Gudjonsson *et al.*, 2012).

### b) Inibidores das interleuquinas (IL-12 e IL-23)

As IL-12 e as IL-23 estão implicadas como elementos chave da patogénese da psoríase, sendo que ambas são produzidas por células dendríticas activadas pela pele. A IL-12 estimula a diferenciação das células T helper em células Th1, produzindo INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2. A IL-23 promove a activação e proliferação das células T memória Th17, secretoras de IL-17, IL-22 e TNF- $\alpha$ . As citocinas produzidas pelas populações Th1 e Th17 são críticas para o desenvolvimento e manutenção das lesões psoriáticas (Chong e Wong, 2007; Diamantino e Ferreira, 2011; Gudjonsson *et al.*, 2012).

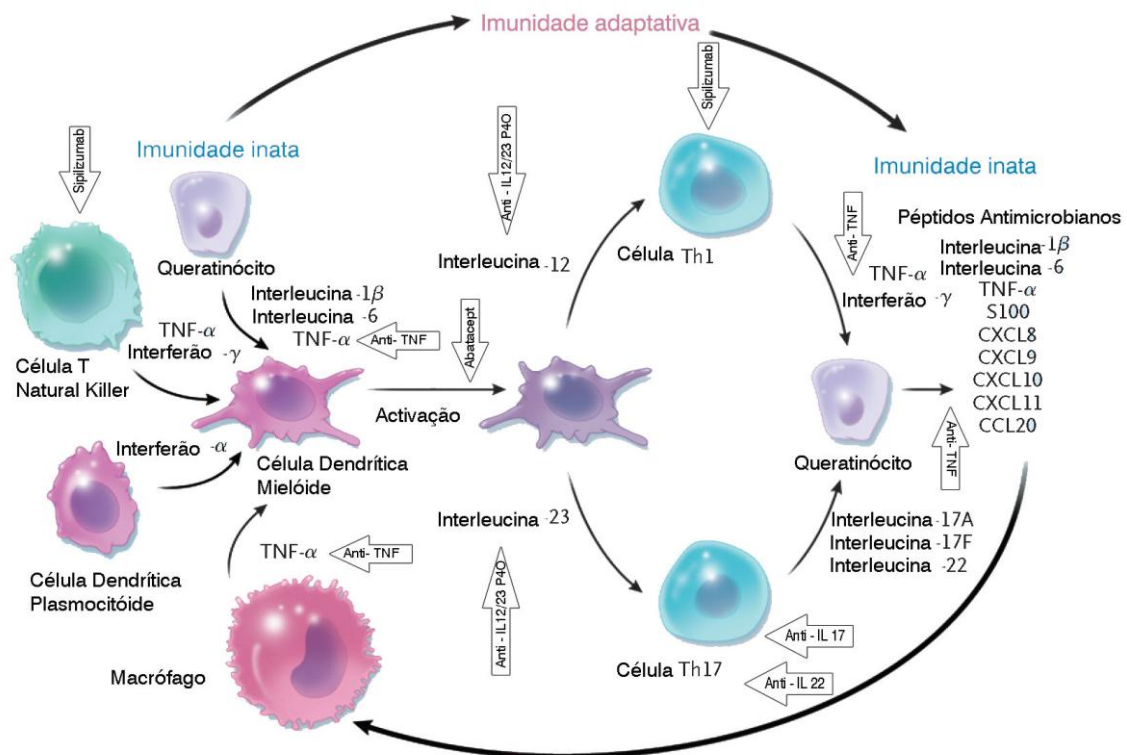


Figura nº 7 – Mediadores e células-chave envolvidas na imunopatogénese da psoríase; locais de atuação dos agentes biológicos. Adaptado de Puig *et al.* (2009).

Resumidamente, alguns indivíduos parecem não se sentir importunados mesmo com extensas áreas afetadas por psoríase mas outras áreas parecem não tolerar minimamente a doença tendo de ser complementados com tratamentos sistémicos ambulatoriais. Regra geral, os tratamentos tópicos parecem ser os mais seguros mas não são eficazes isoladamente em formas mais severas da patologia, enquanto a fototerapia e os outros agentes sistémicos deviam ser usados apenas quando os tratamentos tópicos são inadequados. É importante perceber como a vida quotidiana altera-se uma vez que o *stress* promovido pela patologia pode acabar por agravar a doença. O consumo de álcool e tabaco deve ser minimizado. Normalmente os tratamentos são mais efetivos quando os pacientes estão no hospital (Krueger e Ellis, 2005).

A escolha da terapia apropriada deve basear-se na experiência clínica do dermatologista e nas características individuais do paciente e da patologia em cada caso. Tanto a fototerapia como as terapias sistémicas tradicionais estão associadas ao risco de toxicidade a longo termo, incluindo cancro (ciclosporinas e fotoquímioterapia) e teratogenicidade (metotrexato e acitretina) e estão contra-indicadas em alguns subgrupos de pacientes. Noutros casos, os tratamentos são muito caros ou impraticáveis por razões logísticas (disponibilidade dos centros de fototerapia, por exemplo) e em muitos pacientes o tratamento é refratário. Apesar das taxas de resposta obtidas com estas terapias rondas entre 8 aos 16 meses, em muitos casos, a serem comparáveis com os tratamentos biológicos, é pouco conhecida a resposta a longo termo e a experiência clínica indica que a resposta da fototerapia ou das terapias tradicionais muitas vezes requer o uso de doses associadas a uma toxicidade acumulativa (Chong e Wong, 2007; Puig *et al.*, 2009).

A necessidade do estabelecimento de guias científicas que se debrucem sobre a eficácia e segurança dos tratamentos na psoríase moderada e severa é imperativa, assim como os critérios de escolha dos pacientes para cada tipo de tratamento, a estratégia terapêutica a usar, resposta, falhas, re-tratamento e ajustamentos a cada caso (Puig *et al.*, 2009). Considerando o risco aumentado de co-morbilidades cardiovasculares, diminuição da esperança média de vida, impacto negativo na qualidade de vida e o reconhecimento de que o tratamento adequado pode reduzir estas associações negativas, levaram a que tendencialmente sejam iniciadas mais precocemente as terapêuticas sistémicas, ainda

que, estejam apenas indicadas nos doentes com as formas mais graves da doença (Diamantino e Ferreira, 2011).

Apesar dos agentes biológicos serem muito eficazes na maioria dos doentes, não o são universalmente, existindo uma percentagem de casos de perda ou ausência de resposta. Assim, a necessidade de terapêuticas ainda mais eficazes e seguras, preferencialmente associadas a um esquema posológico conveniente e uma monitorização simples é a força motriz que conduz à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (Diamantino e Ferreira, 2011).

Em termos genéricos, a terapia biológica está indicada no tratamento de pacientes adultos com psoríase de moderada a severa que falharam na sua resposta, ou onde está contraindicado ou apresentam intolerância a outra terapia sistémica como a ciclosporina, o metotrexato ou aos PUVA. A maioria dos ensaios clínicos de submissão dos agentes regulatórios para obter autorização de marketing, o único critéri para inclusão foi o nível da psoríase e portanto a FDA (*Food and Drug Administration*) não apresenta o critério de inclusão as alergias a outros tratamentos (Puig *et al.*, 2009).

Os agentes biológicos apresentam bons resultados risco-eficácia uma vez que são especificamente desenhados para bloquear as moléculas alvo envolvidas na patogénese da psoríase, confirmado pelos resultados em estudos clínicos em pacientes com psoríase moderada a severa. A *European Medicines Agency* (EMA) aprovou os agentes biológicos *efalizumab*, *infliximab*, *etanercept* e *adalimumab* para o tratamento da psoríase em placa moderada a severa em adultos que falharam a resposta, tinham uma contraindicação ou intolerância a outros tratamentos sistémicos como primeira linha de tratamento (Puig *et al.*, 2009).

O futuro poderá apontar para estudos que permitam concluir qual o grau de eficácia dos novos medicamentos em relação aos tratamentos clássicos e quais as melhores estratégias de utilização que comprovem o impacto positivo a curto, médio e longo prazo sobre a qualidade de vida dos pacientes (Cuesta-Montero e Belinchón, 2011).

### **6.3. Tratamentos naturais**

Os tratamentos convencionais envolvem vitaminas e produtos de origem vegetal. Os polifenóis são moléculas presentes nas plantas com efeitos positivos antioxidantes reconhecidos noutras patologias crónicas. Alguns autores acreditam que a absorção insuficiente de antioxidantes exógenos pode contribuir para o desenvolvimento da psoríase uma vez que a pele dos portadores desta contém um grande número de radicais livres hidroxilo e óxido nítrico, responsáveis pelo stress oxidativo. Os estudos mostram que os polifenóis apresentam capacidades anti-inflamatórias e efeitos anti-proliferativos (Declercq e Pouliot, 2013).

### Capítulo III – Conclusão

---

O processo patológico psoríase é produto da interação entre a susceptibilidade hereditária e os factores ambientais múltiplos, com ativação contínua das cascatas de imunidade celular. É uma doença inflamatória crónica da pele, com diversos graus de expressão fenotípicos, sendo a mais comum a psoríase em placa. Esta está associada à diminuição da qualidade de vida e ao aumento dos casos de depressão, uma vez que os portadores se sentem incomodados socialmente, além de dor, prurido constante e stress psicológico.

Os avanços no conhecimento das bases imunopatogénicas da doença levaram à emergência de novas terapêuticas, principalmente biológicas, que interferem selectivamente nas cascatas e nos processos imunológicos diretamente envolvidos na indução e manutenção das lesões. No entanto, continuam a visar apenas a diminuição do impacto desta (a nível social, físico e psicológicos) nos indivíduos, uma vez que ainda não são totalmente eficazes para alcançarem uma cura.

Analisando os dados obtidos na literatura conclui-se que ainda existem muitos pontos a serem estudados e esclarecidos na patogénese da psoríase para que possam ser encontradas explicações claras para o seu despoletar, desenvolvimento, remissões e recidivas, aprimorando as terapias existentes e desenvolvendo outras que diminuam os efeitos secundários e aumentem os períodos de remissão da doença, permitindo maior aceitação do portador e perante a sociedade.

Ainda tendo em conta o choque social para alguns portadores que a patologia promove, mais ações de sensibilização para a doença deveriam ser realizadas, com o esclarecimento da população em geral da sua etiologia, na tentativa de diminuir as alterações psicológicas profundas que alguns dos portadores referenciam perante a discriminação do desconhecimento.



## Capítulo IV – Bibliografia

---

- Bayliffe, A. *et al.* (2004). Emerging therapeutic targets in psoriasis. *Current Opinion in Pharmacology*, 4, pp. 306-310;
- Berth-Jones, J. (2005). Psoriasis. *Medicines*, 33 (1), pp. 50-56;
- Carretero *et al.* (2010). Guidelines of the use of methotrexate in psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 101 (7), pp. 600-613;
- Chong, B., Wong, H. (2007). Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clinical Immunology*, 123, pp.129-138;
- Cuesta-Montero, L., Belinchón, I. (2011). Connective tissue diseases and psoriasis. *Actas Dermosifiliográficas*, 102 (7), pp. 487-497;
- Declercq, S., Pouliot, R. (2013). Promising new treatments for psoriasis. *The Scientific World Journal*, pp. 1-9;
- Diamantino, F., Ferreira, A. (2011). Perspectiva futura no tratamento da psoríase: novidades em terapêutica biológica. *Acta Médica Portuguesa*, 24, pp. 997-1004;
- Fry, L., Baker, B., Powles, A. (2007). Psoriasis – a possible candidate for vaccination. *Autoimmunity Reviews*, 6, pp. 286-289;
- Gudjonsson, J. *et al.* (2012) Novel systemic drugs under investigation for the treatment of psoriasis. *Journal American Academy Dermatology*, 67, pp. 139-147;

- Guttman-Yassky, E., Nogales, K., Krueger, J. (2011). Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis – Part I: clinical and pathologic concepts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127, pp. 1110-1118;
- Kawada, A. *et al.* (2003). A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. *Journal of Dermatological Science*, 31, pp. 59-64;
- Khalid, J. *et al.* (2013). Treatment and referral patterns for psoriasis in United Kingdom primary care: a retrospective cohort study. *BMC Dermatology*, 13 (9), pp. 1-7;
- Krueger, G., Ellis, C. (2005). Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *Journal of American Academy of Dermatology*, 53, pp. 94-100;
- Mabuchi, T. *et al.* Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *Journal of Dermatological Science*, 65, pp. 4-11;
- Martins, G., Arruda, L. (2004). Tratamento sistémico da psoríase – Parte I: metotrexato e acitretina. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79 (3), pp. 263-278;
- Menter, D. *et al.* (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of American Academy of Dermatology*, 60, pp. 643-659;
- O’Leary, C. *et al.* (2004). Perceived stress, stress attributions and psychological distress in psoriasis. *Journal of Psychosomatic Research*, 57, pp. 465-471;
- Pradhan, M., Singh, D., Singh, M. (2013). Novel colloidal carriers for psoriasis: current issues, mechanistic insight and novel delivery approaches. *Journal of Controlled Release*, 170, pp. 380-395;

- Puig, L. *et al.* (2009). Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate to severe psoriasis with biologic agents. *Actas Dermosifiliográficas*, 199, pp. 386-413;
- Rodrigues, A., Teixeira, R. (2009). Desvendando a psoríase. *RBAC*, 41 (4), pp. 303-309;
- Sanz, L. (2007). Psoriasis, a systemic disease?. *Actas Dermosifiliográficas*, 98, pp. 396-402;
- Schmitt, J. *et al.* (2007). Understanding the relationship between objective disease severity, psoriatic symptoms, illness-related stress, health-related quality of life and depressive symptoms in patients with psoriasis – a structural equations modeling approach. *General Hospital Psychiatry*, 29, pp. 134-140;
- Shelling, M. *et al.* (2008). Psoriasis and Vascular disease: an unsolved mystery. *The American Journal of Medicine*, 121, pp. 360-365;
- Tollefson, M. *et al.* (2009). Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *Journal American Academy Dermatology*, 62 (6), pp. 979-990;