

Teresa Nunes de Moura Pinheiro de Magalhães

PSORÍASE: ABORDAGEM TERAPÊUTICA E PERSPETIVAS FUTURAS

Monografia realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Diana Serra e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Teresa Nunes de Moura Pinheiro de Magalhães

PSORÍASE: ABORDAGEM TERAPÊUTICA E PERSPETIVAS FUTURAS

Monografia realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Diana Serra e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Teresa Nunes de Moura Pinheiro de Magalhães, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011161019, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, ____ de _____ de _____.

(Teresa Nunes de Moura Pinheiro de Magalhães)

A Tutora

(Professora Doutora Diana Serra)

A Aluna

(Teresa Nunes de Moura Pinheiro de Magalhães)

Agradecimentos

Gostaria de agradecer,

De forma muito especial, à Professora Doutora Diana Serra, pela disponibilidade e apoio demonstrado durante a realização deste trabalho. Agradeço-lhe por ter confiado em mim e nas minhas capacidades, deixando-me preparar a monografia ao meu ritmo e segundo a minha organização de tempo.

A todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela participação na minha formação académica e pelas ferramentas disponibilizadas ao longo da mesma.

Às grandes amigas que fiz nesta instituição, Madalena Duarte, Carolina Calé, Cindy Mogadouro, Joana Duarte e Maria Magalhães, por me terem acompanhado nestes cinco anos, pelos constantes momentos de boa disposição e pelos obstáculos ultrapassados sempre juntas.

Por fim, à família, pelo apoio incondicional.

Índice

| | |
|---|----|
| Abreviaturas | 3 |
| Resumo | 4 |
| Abstract | 5 |
| 1. Introdução geral | 6 |
| 2. Psoríase: abordagem clínica | 7 |
| 2.1 Etiologia | 7 |
| 2.2 Patogénese | 8 |
| 2.3 Histopatologia | 12 |
| 2.4 Formas clínicas | 13 |
| 2.4.1 Psoríase em placas | 13 |
| 2.4.2 Psoríase gutata | 13 |
| 2.4.3 Psoríase inversa | 13 |
| 2.4.4 Psoríase eritrodérmica | 14 |
| 2.4.5 Psoríase pustulosa | 15 |
| 2.4.6 Psoríase artropática | 15 |
| 2.4.7 Psoríase ungueal | 15 |
| 2.5 Diagnóstico diferencial | 16 |
| 2.6 Avaliação clínica da severidade da doença | 16 |
| 2.7 Comorbilidades | 18 |
| 3. Psoríase: abordagem terapêutica | 18 |
| 3.1 Agentes tópicos | 19 |
| 3.2 Fototerapia | 20 |
| 3.3 Agentes sistémicos convencionais | 21 |
| 3.4 Agentes biológicos | 22 |
| 3.4.1 Adalimumab | 23 |
| 3.4.2 Etanercept | 24 |
| 3.4.3 Infliximab | 24 |
| 3.4.4 Ustekinumab | 24 |
| 3.4.5 Secucinumab | 25 |
| 4. Perspetivas futuras | 27 |
| 5. Conclusão | 29 |
| 6. Referências bibliográficas | 30 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Citocinas-chave e o seu efeito conhecido no desenvolvimento de psoríase | 10 |
| Tabela 2. Graus de severidade de psoríase | 17 |
| Tabela 3. Características de segurança dos agentes biológicos | 26 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Sinapse imunológica | 9 |
| Figura 2. Histologia da pele saudável | 12 |
| Figura 3. Características histopatológicas da psoríase | 12 |
| Figura 4. Psoríase vulgar em placas | 14 |
| Figura 5. Psoríase gutata | 14 |
| Figura 6. Psoríase inversa | 14 |
| Figura 7. Psoríase eritrodérmica | 14 |
| Figura 8. Três variantes da psoríase pustulosa | 15 |
| Figura 9. Psoríase artropática | 16 |
| Figura 10. Psoríase ungueal | 16 |

Abreviaturas

- APC** – Célula apresentadora de antígenos
- DLQI** – Índice dermatológico de qualidade de vida
- DNA** – Ácido desoxirribonucleico
- EGF-R** – Recetor do fator de crescimento epidérmico
- HLA** – Antígeno leucocitário humano
- ICAM** – Molécula de adesão intercelular
- IFN** – Interferão
- IL** – Interleucina
- LFA** – Antígeno associado à função leucocitária
- MHC** – Complexo major de histocompatibilidade
- PASI** – Índice de gravidade e extensão da psoríase
- PUVA** – Psoraleno e radiação UVA
- TGF** – Fator de transformação de crescimento
- TNF** – Fator de necrose tumoral
- TNFR** – Recetor do fator de necrose tumoral
- UV** – Radiação ultravioleta
- VEGF** – Fator de crescimento do endotélio vascular
- VPF** – Fator de permeabilidade vascular

Resumo

A psoríase é uma doença de pele crónica e inflamatória que afeta aproximadamente 2% da população mundial, principalmente adultos. Atualmente sabe-se que a combinação de fatores genéticos e ambientais desempenha um papel importante no seu desenvolvimento.

A imunopatogénese desta doença é complexa e envolve alterações do sistema imunitário inato e adquirido. O resultado é uma complexa desregulação de quase todos os tipos de células da pele, havendo um *feedback* positivo entre as células do sistema imunitário e as células epiteliais residentes, e, conseqüentemente, o desenvolvimento de fenómenos inflamatórios característicos.

A forma mais comum de psoríase é designada por psoríase em placas e é caracterizada pelo aparecimento de placas avermelhadas com escamas esbranquiçadas, principalmente nos cotovelos, joelhos, pés e mãos, região sacral e couro cabeludo.

O impacto psicológico e comorbilidades associados à psoríase são frequentemente subestimados e podem ter grande significado na qualidade de vida dos doentes.

Até ao momento presente, ainda não foi encontrada cura para a psoríase e dado o carácter recidivante desta patologia, os tratamentos utilizados nestes doentes têm como principal objetivo induzir e manter as remissões, minimizar o aparecimento de sintomas e complicações, e, por conseguinte, aumentar a qualidade de vida dos doentes.

Os agentes tópicos são utilizados, normalmente, como tratamento de primeira linha, seguidos da fototerapia e dos agentes sistémicos convencionais.

O conhecimento atual da fisiopatologia desta dermatose permitiu, nos últimos anos, o desenvolvimento de agentes terapêuticos inovadores, como é o caso dos agentes biológicos. Esta nova abordagem terapêutica tem-se demonstrado altamente direcionada e especializada, uma vez que atua em alvos específicos envolvidos da imunopatogénese da doença. No entanto, continua a ser do interesse da comunidade científica a investigação de tratamentos mais eficazes, que induzam a remissão total da doença e que tenham um melhor perfil de segurança, do que os atualmente utilizados.

Palavras Chave: psoríase, sistema imunitário, linfócitos T, citocinas, comorbilidades, agentes tópicos, agentes sistémicos convencionais, agentes biológicos.

Abstract

Psoriasis is a chronic and inflammatory skin disease that affects approximately 2 % of the world population, especially adults. It is now known that the combination of genetic and environmental factors plays an important role in its development.

The immunopathogenesis of this disease is complex and involves changes of the innate and adaptative immune system. The result is a complex dysregulation of almost all types of skin cells, with a positive feedback between cells of the immune system and resident epithelial cells and hence the development of characteristic inflammatory phenomena.

The most common form of psoriasis is called plaque psoriasis and is characterized by the appearance of reddish plaques with silvery white scales, especially on the elbows, knees, feet and hands, sacral region and scalp.

The psychological impact and comorbidity associated with psoriasis are often underestimated and can greatly impact on quality of life of patients.

Until now, the cure for psoriasis has not yet been found and due to the recurrent nature of the disease, the treatments used in these patients aim to induce and maintain remissions, minimize the appearance of symptoms and complications and, therefore, increase the quality of life of patients

Topical agents are normally used as first-line treatment, followed by phototherapy and conventional systemic agents.

The current understanding of the pathophysiology of this dermatosis allowed, in recent years, the development of innovative therapeutic agents, such as biological agents. This new therapeutic approach proved to be highly directed and specialized as it acts on specific targets involved in the immunopathogenesis of the disease. However, it remains in the interest of the scientific community to research more effective treatments that induce complete remission and have a better safety profile, than the currently used.

Key Words: *psoriasis, immune system, T lymphocytes, cytokines, comorbidities, topical agents, conventional systemic agents, biologics.*

I. Introdução geral

As doenças que afetam a pele representam um obstáculo ao bem-estar dos doentes, pela desfiguração que causam e conseqüente constrangimento e estigma face às exigências da sociedade no que se refere à aparência e estética. Assim, a maioria dos doentes que sofre de dermatoses como a psoríase, principalmente quando assume uma forma severa, experiencia também uma clara redução na qualidade de vida, evidente nos domínios físico, psicológico e social.

Face à elevada prevalência da psoríase na população mundial, torna-se necessário procurar conhecer mais aprofundadamente a sua etiologia e novas vias implicadas na patogénese, bem como investir no desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes que permitam a remissão total da doença.

A presente monografia tem como principal objetivo abordar os avanços que se têm verificado ao nível do conhecimento da psoríase, elucidando a sua diversidade clínica, comorbilidades associadas, mecanismos subjacentes à patogénese da mesma e conseqüente desenvolvimento de novas opções terapêuticas eficazes.

Com este trabalho pretende-se, também, identificar novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de fármacos que permitam, por um lado, prolongar o tempo entre a ocorrência de recidivas, e, por outro, diminuir os efeitos adversos e as comorbilidades associadas.

2. Psoríase: abordagem clínica

A psoríase é uma doença imuno-mediada, crónica e inflamatória, que afeta a pele. É caracterizada pela ocorrência de uma hiperproliferação e diferenciação anormal da epiderme, o que resulta no desenvolvimento de lesões vermelhas, espessas e descamativas.¹⁻²

Est doença tem uma prevalência mundial média estimada em 2% em que os géneros são igualmente afetados, embora estudos recentes sugiram que os homens manifestam formas mais severas da doença. A informação existente acerca da faixa etária de aparecimento da psoríase permanece escassa. O seu aparecimento é mais comum por volta dos 20 anos. Esta forma, considerada a forma precoce (tipo I), está fortemente associada a alterações em genes associados à resposta imunitária, apresentando, normalmente, severidade significativa. A dermatose pode, no entanto, surgir após os 40 anos de idade (tipo II), sendo considerada a forma tardia. Esta última é menos comum, não sendo tão associada a fatores genéticos. O papel da genética nesta doença requer ser melhor esclarecido.²⁻⁶

2.1 Etiologia

Embora a etiologia da psoríase ainda não seja totalmente conhecida, admite-se que se trata de uma doença multifatorial, sendo a combinação de um conjunto de fatores genéticos e ambientais a base para o aparecimento desta dermatose inflamatória.¹

Mais de 40 *loci* têm sido associados a uma maior suscetibilidade de desenvolvimento de psoríase, cada um com múltiplos genes que estão relacionados com a função de barreira da pele, assim como com a imunidade inata e adquirida. O envolvimento destes genes e das respetivas proteínas codificadas demonstra a relação entre as alterações no sistema imunitário e a patogénese da psoríase. Sabe-se, atualmente, que a psoríase está associada a alelos HLA (antigénio leucocitário humano) estando a presença do alelo HLA-Cw6, na população, relacionada com um maior risco de desenvolvimento de psoríase (aumento de 9 a 15 vezes de probabilidade de desenvolver a doença). Para além disso, pesquisas recentes sugerem que este alelo está ligado ao desenvolvimento mais precoce da dermatose, influenciando a severidade, o tipo de lesão e o curso da doença. A falta de concordância no aparecimento de psoríase em gémeos monozigóticos (observa-se o desenvolvimento de psoríase em ambos os irmãos em cerca de 67% dos casos), associada ao facto de existirem doentes com psoríase sem antecedentes familiares, sugere que a patologia não obedece somente a fatores genéticos, ficando assim evidente a relevância da influência externa no desencadeamento e evolução da psoríase.^{2, 4, 7-8} Relativamente a fatores externos, alguns traumas, queimaduras ou irritantes químicos podem ativar o desenvolvimento de psoríase. O álcool, tabaco, obesidade, e certos

fármacos como β -bloqueantes, lítio, anti-inflamatórios não esteroides e anti-maláricos podem induzir a dermatose ou agravá-la. Também as infeções do trato respiratório superior, especialmente amigdalites e faringites provocadas por *Streptococcus*, são fortemente associadas à indução e agravamento da psoríase.⁹ Por último, o *stress*, tanto físico como emocional, é um fator primordial no aparecimento e exacerbação da psoríase, ao interferir no processo inflamatório e proliferativo. De facto, estudos recentes têm demonstrado uma intensa correlação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso central no desencadeamento e evolução da psoríase.^{2,7}

2.2 Patogénese

A ativação do sistema imunitário é um fenómeno de defesa do organismo, no entanto a desregulação dos mecanismos imunológicos pode ser a causa de doenças como a psoríase.⁹

Nos últimos anos, o ponto de vista sobre a patogénese da psoríase mudou. Inicialmente, associava-se a hiperproliferação de queratinócitos a uma diferenciação epidérmica anormal como causa primária da doença. Contudo, atualmente, reconhece-se as alterações epidérmicas como uma resposta secundária a uma ativação intensa do sistema imunitário, sendo as lesões resultado de interações desreguladas entre componentes da imunidade inata e adquirida.^{2, 10-11}

A imunopatogénese da psoríase é complexa e envolve alterações do sistema imunitário inato e adquirido. Estão envolvidos processos inflamatórios primários, que resultam na ativação da imunidade inata, e processos inflamatórios secundários, que causam o recrutamento de células inflamatórias para a lesão psoriática. A interação entre múltiplos tipos celulares, incluindo linfócitos T, macrófagos e células dendríticas induz a proliferação de queratinócitos anormalmente rápida e sem ocorrência da sua maturação completa, bem como alterações vasculares. Estas anormalidades resultam no espessamento acentuado e descamação da pele, as principais características da dermatose.^{10, 12-13}

Os linfócitos T e as citocinas e quimiocinas por eles libertadas aparentam ser o principal fator para o desenvolvimento das lesões psoriáticas e sua persistência. A importância destas células foi evidenciada com a observação da melhoria das lesões psoriáticas em doentes a receber ciclosporina, fármaco com atividade imunossupressora. Outras evidências que apoiam o papel dos linfócitos T, e imunidade celular em geral, na psoríase, incluem o facto de aparecerem aglomerados de linfócitos T e macrófagos na derme, ainda antes de ocorrerem as alterações epidérmicas características das lesões.⁴

A estimulação constante dos linfócitos T implica o desenrolar de uma cascata inflamatória que envolve inúmeros passos: ^{1-2, 4, 10, 12}

- ✓ Inicialmente, as células dendríticas são ativadas por um ou mais fatores estimuladores. Estas células funcionam como células apresentadoras de antígenos (APC) e são responsáveis pelo processamento dos mesmos e sua apresentação aos linfócitos T. O antígeno liga-se ao complexo major de histocompatibilidade (MHC) na membrana da APC e esta migra até aos nódulos linfáticos onde apresenta o antígeno aos linfócitos T em repouso, iniciando a sua ativação.
- ✓ Para além do primeiro sinal de ativação dos linfócitos T, a apresentação do antígeno pelo MHC da APC, é necessária uma co-estimulação através de interações célula-célula. A co-estimulação envolve o emparelhamento de moléculas de adesão celular à superfície da APC (LFA-3, B7, ICAM-1) e linfócito T (CD2, CD28, LFA-1). Esta interação designa-se sinapse imunológica (Figura 1).

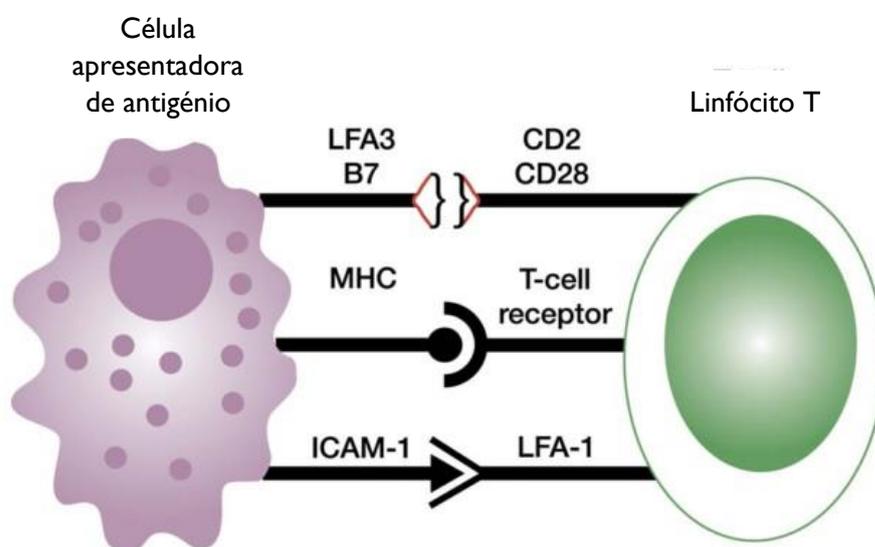


Figura 1 – Sinapse imunológica; ativação dos linfócitos T em repouso. Adaptado de ⁴

- ✓ Os linfócitos T ativados proliferam, sendo capazes de reconhecer o antígeno (células de memória). Entram na circulação sanguínea e, através de interações com as células endoteliais dos vasos sanguíneos, migram até à pele inflamada.
- ✓ Uma vez no local da inflamação, os linfócitos T encontram o antígeno inicial e ocorre a sua diferenciação, particularmente em linfócitos Th1 e linfócitos Th17. Esta diferenciação é induzida por citocinas, IL-12 e IL-23, produzidas por células dendríticas e macrófagos. A IL-12 induz a diferenciação dos linfócitos T ativados em linfócitos Th1 e a IL-23 induz a diferenciação dos linfócitos T ativados em linfócitos Th17. Uma vez diferenciados, cada tipo de linfócito liberta citocinas particulares (Tabela 1) que irão contribuir de diversas formas para o aparecimento das lesões características.

- ✓ Também os queratinócitos têm um papel importante na libertação de citocinas que contribuem para o desenrolar da cascata inflamatória (Tabela I).

Tabela I – Citocinas-chave e o seu efeito conhecido no desenvolvimento de psoríase. Adaptado de ^{4, 14-15}.

| Tipo de célula | Citocina libertada | Papel no desenvolvimento de psoríase |
|----------------------------------|--------------------|---|
| Células Dendríticas e Macrófagos | IL-12 | Influencia a diferenciação dos linfócitos T ativados em linfócitos Th1. |
| | IL-23 | Influencia a diferenciação dos linfócitos T ativados em linfócitos Th17. |
| Linfócitos Th1 | IFN γ | Facilita a hiperproliferação de queratinócitos por inibição da sua apoptose; aumenta a expressão de ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1) no endotélio vascular, o que facilita a migração de linfócitos T. |
| | TNF α | Promove a proliferação dos queratinócitos; estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas; promove a angiogénese; aumenta a expressão de ICAM-1 no endotélio vascular, o que facilita a migração de linfócitos T. |
| | TGF α | Promove a proliferação dos queratinócitos; atua nos mesmos para estimular a produção de VEGF/VPF (fator de crescimento do endotélio vascular/fator de permeabilidade vascular), o que promove angiogénese e uma maior permeabilidade vascular. |
| | IL-2 | Estimula o crescimento de linfócitos T, não tendo, no entanto, a habilidade de alterar a produção de citocinas e quimiocinas. |
| Linfócitos Th17 | TNF α | Promove a proliferação dos queratinócitos; estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas; promove a angiogénese; aumenta a expressão de ICAM-1 no endotélio vascular, o que facilita a migração de linfócitos T. |
| | IL-17 | Estimula os queratinócitos a produzir citocinas e quimiocinas que atraem mais células do sistema imune até à pele, perpetuando e amplificando a resposta inflamatória; adicionalmente, potencia a quebra da barreira cutânea através da diminuição de expressão de filagrina. |
| | IL-22 | Promove a proliferação de queratinócitos. |
| | IL-6 | Promove a proliferação de queratinócitos. |

| | | |
|----------------|--------------|--|
| Queratinócitos | TGF α | Promove a proliferação dos queratinócitos; atua nos mesmos para estimular a produção de VEGF/VPF, o que promove angiogénese e uma maior permeabilidade vascular. |
| | TGF β | Ligando do EGF-R (recetor do fator de crescimento epidérmico), cuja expressão está aumentada em doentes com psoríase. |
| | IL-1 | Aumenta a expressão de ICAM-1 no endotélio vascular, o que facilita a migração de linfócitos T. |
| | IL-6 | Promove a proliferação de queratinócitos. |
| | IL-8 | Promove a proliferação de queratinócitos; agente quimiotático que atrai neutrófilos, facilitando a sua acumulação. |
| | Anfiregulina | Promove a proliferação de queratinócitos; ligando do EGF-R, cuja expressão está aumentada em doentes com psoríase. |

Assim, e tendo em conta a tabela acima representada, verifica-se que inúmeros mediadores, que são libertados na psoríase, estimulam a produção e proliferação acentuada de queratinócitos. De facto, o ciclo celular ocorre de uma forma muito mais rápida do que em situações fisiológicas, o que implica uma crescente acumulação de células e promove o aparecimento de lesões psoriáticas.^{4,9}

Por outro lado, nesta patologia, é também comum ocorrerem alterações vasculares verificando-se, por exemplo, uma produção aumentada de VEGF/VPF pelos queratinócitos o que promove a angiogénese causando um aumento da vascularização e consequentemente da inflamação. O aumento da expressão de ICAM-1 nas células endoteliais conduz à sua interação com LFA-1 (antígeno associado à função leucocitária-1) na superfície dos linfócitos, sendo essencial para a migração dos mesmos até à pele inflamada.^{1,4}

A psoríase envolve uma complexa desregulação de quase todos os tipos de células da pele, havendo um *feedback* positivo entre as células do sistema imunitário e as células epiteliais residentes e, consequentemente, despertando os fenómenos inflamatórios característicos. Deste modo, esta patologia deixou de ser considerada uma doença que afeta apenas a pele, sendo atualmente vista como uma patologia inflamatória sistémica.²

2.3 Histopatologia

Analisando microscopicamente a pele de doentes com psoríase observam-se alterações histopatológicas características (Figura 3), que não se verificam em indivíduos saudáveis (Figura 2), tais como a acantose (espessamento das camadas viáveis da epiderme), a hiperqueratose (espessamento da camada mais superficial da epiderme, a camada córnea, pela acumulação de queratina) e a paraqueratose (retenção dos núcleos das células na camada córnea). Também as cristas epidérmicas (prolongamentos que formam a superfície de contato com as papilas dérmicas) aparecem marcadamente alongadas e espessadas. Na derme, a microvasculatura chega até às pontas das papilas dérmicas, quase penetrando na superfície da pele. Para além disso, observam-se infiltrações de neutrófilos, linfócitos, macrófagos e células dendríticas apresentadoras de antígenos na derme e epiderme.^{2, 16}

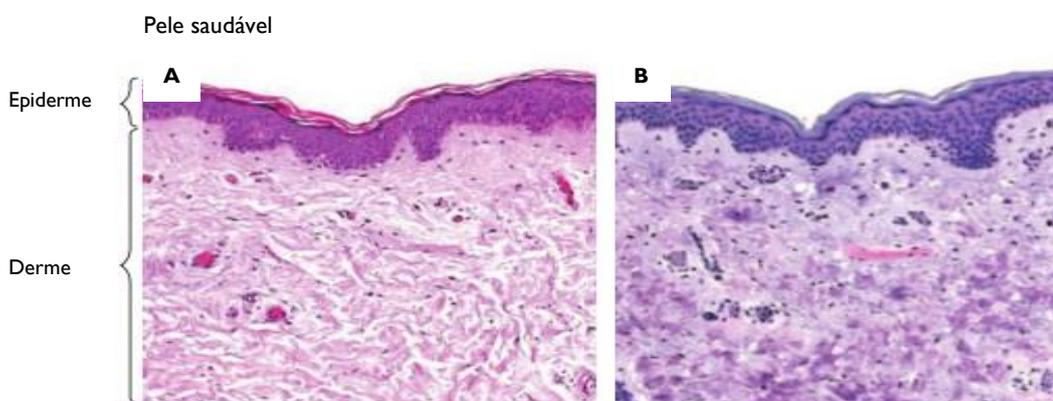


Figura 2 - Histologia da pele saudável; figura 2A corada com hematoxilina e eosina; figura 2B ensaio imunohistoquímico. Adaptado de ².

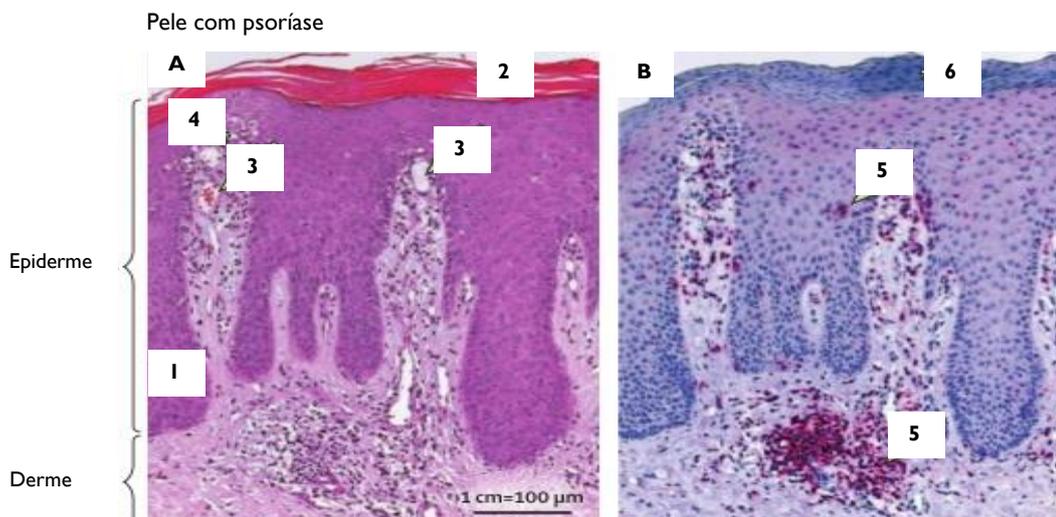


Figura 3 - Características histopatológicas da psoríase. Na figura 3A, corada com hematoxilina e eosina, observa-se acantose (1) e hiperqueratose (2); dilatação dos vasos sanguíneos com alcance do topo das papilas dérmicas (3); infiltração de um misto de células inflamatórias com neutrófilos na epiderme (3). Na figura 3B, a deteção imunohistoquímica de CD3, um complexo associado à superfície dos linfócitos T, permite a visualização de linfócitos T na derme e epiderme de doentes com psoríase (5); nesta figura, também é possível observar a presença dos núcleos das células na camada córnea da epiderme, paraqueratose (6). Adaptado de ².

2.4 Formas clínicas

Os doentes que sofrem de psoríase não se mantêm sempre estáveis existindo, normalmente, situações em que a dermatose se agrava (recidivas) e situações em que ocorrem melhorias das lesões (remissões). A psoríase pode apresentar-se sob a forma de diversas formas clínicas, tendo por base os locais onde se apresentam as lesões e as suas características. Evidências recentes sugerem que os diferentes fenótipos possuem diferentes perfis genéticos, o que provavelmente influencia a abordagem terapêutica a seguir e sua eficácia.^{9, 12, 17, 18}

2.4.1 Psoríase em placas

Cerca de 90% dos doentes que sofrem de psoríase manifestam-na desta forma, sendo considerada a apresentação vulgar da doença e podendo variar de severidade com o decorrer do tempo (Figura 4). Caracteriza-se pela ocorrência de lesões avermelhadas de pequena ou grande extensão, que podem apresentar um padrão de simetria, cujos limites são bem definidos e onde se verifica descamação acinzentada à superfície. O “sinal de Auspitz” é comum aparecer nesta forma da doença, sendo caracterizado pela hemorragia que se observa como consequência da remoção das escamas, que é provocada, muitas vezes, pelo prurido associado. Por norma, as regiões preferenciais para o desenvolvimento das lesões são os cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região sacral.^{2, 9, 16, 19}

Apesar de não acontecer em todos doentes, as lesões podem formar-se em locais onde ocorreu outrora algum tipo de traumatismo, fenómeno que auxilia no diagnóstico e se designa por fenómeno de Kobner.¹⁶

2.4.2 Psoríase gutata

Esta forma clínica surge mais em crianças, sendo normalmente despoletada após a ocorrência de uma infeção respiratória superior por *Streptococcus* e, normalmente, limitada a um curto período de tempo. É bastante menos comum que a psoríase em placas (representa apenas 2% dos casos existentes de psoríase) e a sua aparência caracteriza-se por pequenas lesões arredondadas e vermelhas que se localizam preferencialmente no tronco, braços e pernas (Figura 5).^{9, 19}

2.4.3 Psoríase inversa

Nestes casos, as lesões são ligeiramente diferentes uma vez que, apesar de serem eritematosas, não se observa descamação, caracterizando-se pelo seu brilho e localização menos habitual (axilas, em redor do ânus, entre os glúteos e por baixo dos seios) (Figura 6)

São regiões mais húmidas e sujeitas a fricção, e por isso, as lesões estão mais expostas à irritação.^{9, 19}

2.4.4 Psoríase eritrodérmica

A psoríase eritrodérmica (Figura 7) representa uma forma severa de psoríase que se apresenta sob a forma de forte eritema com alguma descamação acompanhada de prurido e, por vezes, dor, não apresentando, no entanto, as escamas espessas que ocorrem na psoríase em placas. Afeta a totalidade ou grande parte do corpo dos doentes (>90%), incluindo a face, tronco, extremidades e unhas. O seu aparecimento pode ser gradual num doente com psoríase em placas ou surgir repentinamente tendo como causa, por exemplo, uma infeção. É importante referir que, face ao grau de gravidade desta forma clínica, o doente necessita de ser hospitalizado, tal é o comprometimento da homeostase do organismo.^{9, 19, 20}



Figura 4 - Psoríase vulgar em placas. Retirado de ².



Figura 5 - Psoríase guttata. Retirado de ¹⁶.



Figura 6 - Psoríase inversa. Retirado de ¹⁶.



Figura 7 - Psoríase eritrodérmica. Retirado de ¹⁶.

2.4.5 Psoríase pustulosa

É uma forma rara e severa de psoríase caracterizada clinicamente pela presença de pústulas estéreis sob as quais se observa, normalmente, eritema (Figura 8). Engloba a psoríase pustular generalizada, na qual os doentes são frequentemente hospitalizados, devido à exacerbação das lesões e ao envolvimento sistémico, e formas crónicas localizadas, como a psoríase palmoplantar (em que as pústulas se localizam nas palmas das mãos e plantas dos pés) e a acrodermite contínua de Hallopeau (em que as pústulas se desenvolvem nos dedos das mãos e/ou pés, afetando, também, as unhas).^{18, 19}



Figura 8 - Três variantes da psoríase pustulosa: psoríase pustulosa generalizada, psoríase palmoplantar e acrodermite contínua de Hallopeau (da esquerda para a direita). Retirado de ².

2.4.6 Psoríase artropática

É uma forma de psoríase que aparece frequentemente com a psoríase vulgar e em que ocorre o envolvimento inflamatório das articulações, o que causa, muitas vezes, deformações (Figura 9). Assim, e devido ao facto de a sua evolução ser difícil de prever, podendo apresentar-se desde uma forma ligeira a formas graves que causam grande impacto na qualidade de vida dos doentes, estes devem ser acompanhados e monitorizados regularmente de forma a diagnosticar precocemente o aparecimento de problemas articulares.^{9, 19}

2.4.7 Psoríase ungueal

As alterações ungueais podem surgir associadas a qualquer outra forma de psoríase. É particularmente comum o aparecimento concomitante com a psoríase em placas, sendo considerada, também, um marcador da psoríase artropática. Afeta, principalmente, as unhas das mãos e as características principais observáveis são microdepressões na superfície da unha,

deformações e alterações de cor provocadas por hiperqueratose sub-ungueal, fragmentação, descolamento do leito ou mesmo perda total da unha (Figura 10).^{8-9, 19}



Figura 9 - Psoríase artropática. Retirado de ².



Figura 10 - Psoríase ungueal. Retirado de ¹⁶.

2.5 Diagnóstico diferencial

Para fazer o correto diagnóstico da psoríase é necessário ter em conta a história clínica do doente, o que se observa clinicamente (exame objetivo) e ainda doenças cujo quadro clínico se mostra similar à psoríase (diagnóstico diferencial).^{2, 9}

Assim, devem ser tidos em consideração dados e detalhes de familiares que possuam a dermatose e potenciais *triggers*, como infeções que tenham acontecido recentemente ou novos medicamentos. Clinicamente, devem-se observar lesões com particularidades como limites bem definidos ou com contornos esbranquiçados, descamação (escamas espessas e acinzentadas), vermelhidão e inflamação e sinal de Auspitz. Para além disso, as articulações, unhas e locais mais propensos para o aparecimento das lesões, como o caso do couro cabeludo, devem ser observados. Por fim, devem ser consideradas para diagnóstico diferencial outras doenças como a dermatite seborreia (que afeta principalmente o couro cabeludo, face e peito), eczema atópico e de contacto, líquen plano, pitiríase rósea, sífilis secundária, fungos nas unhas ou ainda alergias e intoxicações.^{2, 9}

2.6 Avaliação clínica da severidade da doença

Ao avaliar um caso de psoríase é útil utilizar medidas que ajudem a conhecer a severidade da doença. Estas são também importantes na avaliação da resposta a um tratamento, devendo ser feita a monitorização do doente no início, decorrer e fim do mesmo.^{16, 19}

Numerosos sistemas de pontuação têm sido propostos para medir a percentagem de pele coberta pelas lesões psoriáticas. O mais utilizado tem sido o PASI (índice de gravidade e

extensão da psoríase), que é calculado em 2 passos. Primeiro, o corpo é dividido em quatro secções (cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores) e são avaliados, de 0 a 4 e em cada secção, três características comuns nas lesões psoriáticas (eritema, espessura e descamação). Depois, é estimada a extensão de pele envolvida pela avaliação, de 0 (sem psoríase) a 6 (90-100% do corpo afetado), em cada secção. Através de um algoritmo as pontuações individuais são utilizadas para o cálculo do PASI total. Quanto menor o valor obtido no PASI, menor a severidade da psoríase. Entre as limitações deste método está o facto de avaliar as lesões com igual peso, independentemente do local onde se encontram, não correspondendo, muitas vezes, à verdadeira severidade que os doentes experienciam (locais como mãos, face, e área anogenital são considerados pelos doentes como causadores de maior impacto).^{8, 16, 19}

Para além disso, é importante avaliar não só a aparência da pele, mas também o impacto da doença na qualidade de vida do doente. Um dos sistemas mais utilizados e bem validado para avaliação da qualidade de vida é o DLQI (índice dermatológico de qualidade de vida) que consiste num questionário de dez perguntas rápidas que devem ser completadas pelo doente¹⁶.

Assim, e baseado na medição da qualidade de vida em conjunto com a proporção de superfície corporal afetada, a psoríase pode-se apresentar sob a forma de três graus de severidade: suave, moderada e severa (Tabela 2).⁴

Tabela 2 – Graus de severidade de psoríase baseados na avaliação da qualidade de vida dos doentes e percentagem de superfície corporal afetada. Adaptado de ⁴.

| Suave | Moderada | Severa |
|--|--|---|
| As lesões psoriáticas não contribuem para a diminuição da qualidade de vida do doente. | As lesões psoriáticas contribuem para a diminuição da qualidade de vida do doente. | As lesões contribuem para a diminuição da qualidade de vida do doente. |
| Os tratamentos utilizados são os mais seguros, apresentando menos efeitos adversos. Nestes casos o tratamento pode até nem ser necessário. | Os riscos dos tratamentos utilizados não são significativos e existe a probabilidade de melhoria das lesões. | A resposta aos tratamentos de 1ª linha não é satisfatória e os doentes estão dispostos a fazer a mudança para um tratamento que apresenta mais riscos, de modo a controlar a dermatose. |
| A percentagem de superfície corporal afetada é, normalmente, <5%. | A percentagem de superfície corporal afetada é, normalmente, entre 5% e 10%. | A percentagem de superfície corporal afetada é, normalmente, >10%. Também é necessário ter em conta o local das lesões e se se observam sintomas que afetam negativamente o doente. |

2.7 Comorbilidades

A mortalidade diretamente relacionada com a psoríase é baixa, no entanto existem algumas doenças que ocorrem mais frequentemente em doentes com psoríase do que o expectável, com base na prevalência dessas patologias na população em geral, o que leva a uma diminuição da qualidade de vida desses doentes.^{2, 17, 21} Uma das comorbilidades mais comuns em doentes com psoríase é a depressão. A depressão é uma doença com um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, afetando-os tanto na sua dimensão funcional e psicológica, como na sua dimensão social. Alguns fatores que contribuem para o desenvolvimento de depressão incluem os sintomas típicos desta doença como por exemplo prurido intenso, sangramento, descamação e envolvimento ungueal, problemas subsequentes aos tratamentos, o aparecimento de artrite psoriática e problemas de baixa autoestima, como consequência desta dermatose ser bastante visível e desfigurante.¹⁷

Por outro lado, a psoríase partilha também características com muitas patologias complexas como o síndrome metabólico e seus componentes (obesidade, hipertensão, dislipidemia, diabetes e doenças cardiovasculares), a doença de Crohn e o cancro. Tal como acontece com outras doenças inflamatórias crónicas, a esperança média de vida dos doentes com psoríase é substancialmente reduzida, tendo como principal justificação as doenças cardiovasculares. Os mecanismos que fazem a conexão entre as comorbilidades sistémicas e a psoríase precisam ainda de ser melhor clarificados. Contudo, alguns autores sugerem que os produtos inflamatórios libertados pela pele lesionada de doentes com psoríase na circulação sistémica, dependendo da extensão, podem influenciar o desenvolvimento ou agravamento de outras doenças imuno-mediadas e, por outro lado, doenças como o síndrome metabólico também caracterizadas pela libertação sistémica de mediadores inflamatórios, podem contribuir, por sua vez, para o agravamento da psoríase. Deste modo, conclui-se que a ligação mais provável entre a psoríase e suas comorbilidades seja o estado de inflamação sistémica do organismo.^{2, 17, 22-23}

3. Psoríase: abordagem terapêutica

Atualmente, existem vários tratamentos disponíveis para ajudar a prevenir a progressão da psoríase. No entanto, estes atuam apenas aliviando os sintomas e melhorando a qualidade de vida dos doentes, não existindo ainda um tratamento que leve à cura da dermatose.^{1, 4, 16}

De notar que mudanças no estilo de vida podem, ocasionalmente, ajudar a melhorar os sintomas, particularmente porque o stress parece ser um claro fator agravante da patologia. O consumo de álcool e tabaco deve também ser minimizado.¹⁶

Relativamente aos tratamentos farmacológicos, os agentes tópicos são, em regra geral, os mais seguros, sendo utilizados nas formas mais suaves da doença como tratamento de 1ª linha. Os tratamentos de 2ª linha, incluindo a fototerapia e os agentes sistémicos convencionais, devem ser utilizados quando a resposta aos agentes tópicos é inadequada o que acontece, normalmente, em casos de psoríase moderada a severa. Mais recentemente, os agentes biológicos foram adicionados às restantes opções. Estes permitem uma terapêutica direcionada, uma vez que atuam em vias particulares da imunopatogénese da psoríase. Apesar de serem muito eficazes, constituem uma terapêutica bastante cara e existem algumas preocupações relativamente ao seu efeito imunossupressor, sendo, por estas razões, considerados a 3ª linha no tratamento da psoríase e utilizados na forma severa quando as outras alternativas são ineficazes ou contraindicadas.^{4, 16}

Na altura de escolha da abordagem terapêutica a seguir, o médico deve balancear os benefícios e riscos do tratamento assim como avaliar o tipo de doente, as suas preferências e as manifestações clínicas da doença.⁴

3.1 Agentes tópicos

A terapêutica tópica forma o pilar do tratamento da psoríase. Desempenha um papel importante como monoterapia na forma suave, e é usada predominantemente como adjuvante nas formas moderada e severa. Na última década, o tratamento tópico da psoríase evoluiu das antigas formulações de alcatrão, que apesar de ainda existirem possuem muito fraca *compliance* devido ao forte odor e cosmética nada atrativa, até opções mais eficazes contendo corticosteroides tópicos, análogos da vitamina D3, retinóides, inibidores da calcineurina ou agentes combinados. Com o advento das formulações tópicas em veículos adaptados, sofisticados e mais atrativos, as perspetivas para tratar de forma eficaz a psoríase recorrendo a abordagens tópicas parecem promissoras.²⁴

Os corticosteroides, particularmente os mais potentes, têm sido usados, ao longo dos anos, no tratamento tópico da psoríase. A sua eficácia pode ser atribuída a múltiplos mecanismos de ação nomeadamente à modulação direta de muitas citocinas envolvidas na patogénese da psoríase e, também, à inibição de fatores de transcrição que induzem a transcrição de genes que codificam citocinas, o que resulta num efeito anti-inflamatório, imunossupressor e antiproliferativo. Apresentam como desvantagem o facto de induzirem curtos períodos de remissão, necessitando de constante aplicação, o risco de atrofia cutânea e o efeito *rebound* da psoríase no caso de descontinuação do tratamento.^{4, 16, 24}

Os análogos da vitamina D3, calcitriol e calcipotriol, desempenham também um importante papel no tratamento da psoríase através da estimulação da diferenciação celular, inibição da

proliferação e imunomodulação. Pode ocorrer irritação cutânea local e, tal como os corticosteroides tópicos, induzem curtos períodos de remissão. No entanto, quando usados em esquemas combinados ou sequenciais com os mesmos, permitem períodos de remissão mais prolongados, sem o efeito *rebound* que a monoterapia com corticosteroides induz.^{16, 24, 25}

O tazaroteno foi o primeiro retinóide tópico desenvolvido para o tratamento da psoríase. O mecanismo de ação dos retinóides na psoríase inclui supressão direta da inflamação, bem como inibição da proliferação e normalização da diferenciação da epiderme. Pode causar irritação e a sua eficácia e tolerabilidade podem ser aumentadas pela associação aos corticosteroides tópicos, da mesma forma que aos análogos da vitamina D3. A combinação com fototerapia UVB ou UVA também se tem demonstrado eficaz.^{16, 24, 25}

O pimecrolimus e o tacrolimus são inibidores da calcineurina com efeito discreto na psoríase. Não devem ser usados como primeira opção na psoríase em placas devido à sua penetração limitada em placas espessas. Podem ser indicados para formas localizadas na face e dobras uma vez que a absorção é mais fácil, e por provocarem menos efeitos colaterais do que os corticosteroides e os análogos da vitamina D3. Os efeitos adversos principais em alguns doentes incluem sensação de queimadura e prurido no início do tratamento, sendo que o desconforto normalmente diminui com as utilizações.^{16, 24, 25}

3.2 Fototerapia

A exposição solar é reconhecidamente benéfica na regressão das lesões psoriáticas e, como tal, a radiação ultravioleta (UV) constitui uma abordagem terapêutica eficaz. A fototerapia aplica exposições repetidas e controladas de radiação ultravioleta de modo a induzir a regressão ou controlar a evolução da dermatose. Os raios utilizados podem ser UVA ou UVB.^{16, 26}

No caso dos UVB, podem ser emitidos em feixes de banda larga ou, mais recentemente, estreita, e a sua ação retarda o processo de divisão celular e o aparecimento das lesões. A principal diferença entre eles é que as lâmpadas UVB de banda estreita libertam uma gama menor de luz ultravioleta. Vários estudos indicam que os UVB de banda estreita melhoram as lesões mais rápido, produzem remissões mais longas, são eficazes com menos tratamentos por semana e causam menos eritema do que os UVB de banda larga.^{16, 26}

Os UVA por si só não produzem efeitos benéficos na remissão das lesões. Necessitam de um agente fotossensibilizador, o psoraleno, para se tornarem eficazes, daí que o tratamento seja designado pela sigla PUVA (psoraleno+UVA) ou ainda fotoquimioterapia. O psoraleno é frequentemente administrado por via oral ou topicamente seguindo-se a exposição à radiação UVA. A fotossensibilização por psoralenos normaliza a diferenciação de queratinócitos

alterados, reduzindo a proliferação epidérmica, deprime a infiltração por diversas subpopulações de linfócitos e a expressão e secreção de citocinas, explicando o seu efeito terapêutico em diferentes dermatoses.^{16, 26}

É importante salientar que tanto a fototerapia UVB como PUVA podem ser associadas a outras terapêuticas, nomeadamente a agentes tópicos ou agentes sistémicos convencionais, de modo a obter resultados mais satisfatórios. É necessária uma correta monitorização das exposições do doente e calibração dos equipamentos de modo a reduzir os riscos associados (principalmente eritema e possibilidade de neoplasia) e maximizar a eficácia do tratamento.^{16,}

26

3.3 Agentes sistémicos convencionais

Tal como a fototerapia, esta abordagem terapêutica é utilizada em casos em que os agentes tópicos não são suficientes para uma resposta satisfatória, normalmente em doentes com psoríase moderada a severa. Os agentes sistémicos convencionais estabelecidos para o tratamento de psoríase incluem o metotrexato, a ciclosporina e a acitretina. De notar a possibilidade de ocorrência de interações destes agentes com outros fármacos, devendo existir a preocupação de avaliar o seu uso concomitante.^{2, 27}

O metotrexato, inicialmente usado para tratar o cancro, é o agente sistémico convencional mais usado e está aprovado como agente antipsoriático desde 1971. É um análogo do ácido fólico que inibe, de maneira competitiva, a atividade da enzima dihidrofolato reductase. O efeito principal do metotrexato é a redução da síntese de ácidos nucleicos, o que determina a sua capacidade de inibir a síntese dos mesmos em linfócitos T ativados e queratinócitos. Isto parece ser a base do seu efeito antiproliferativo e imunomodulador, considerados os principais mecanismos que levam aos resultados benéficos no tratamento da psoríase. O metotrexato pode ser administrado por via oral, intramuscular ou subcutânea sendo que, normalmente, os dermatologistas adotam a estratégia da dose mínima eficaz para cada doente. Os efeitos adversos que podem ocorrer durante o tratamento incluem náuseas (evitável com as vias intramuscular e subcutânea), aumento do risco de infeções, função hepática alterada e supressão da medula óssea (havendo necessidade de monitorização destes parâmetros), e, mais raramente, fibrose hepática. É ainda importante notar que este fármaco está contraindicado em caso de gravidez e aleitamento, imunodeficiência, doença infecciosa em atividade, hepatite recente ou ativa e cirrose.^{2, 21, 27-28}

A ciclosporina é um fármaco imunossupressor que foi inicialmente aprovado para a prevenção da rejeição de órgãos em doentes transplantados. Hoje em dia, a ciclosporina está também aprovada para o tratamento de psoríase moderada a severa, exercendo os seus

efeitos imunossupressores por inibição da ativação dos linfócitos T. Assegura uma rápida remissão dos sintomas cutâneos, no entanto *guidelines* europeias indicam que o tratamento com ciclosporina não deve exceder os 2 anos, sendo normalmente administrada a curto prazo. Os efeitos adversos que advêm da terapêutica com ciclosporina incluem nefrotoxicidade, hipertensão e imunossupressão devendo ocorrer uma monitorização clínica e laboratorial do doente no início e decorrer do tratamento, particularmente da função renal e pressão arterial. O tratamento está contraindicado em caso de hipertensão grave, instável e incontrolável por medicação, infeções ativas e cancro.^{2, 4, 27}

A acitretina é o único retinóide sistémico indicado para o tratamento de psoríase, sendo particularmente eficaz em monoterapia na psoríase pustular ou eritrodérmica. Exerce o seu efeito pela modulação da proliferação e diferenciação da epiderme, bem como pela atividade anti-inflamatória e imunomoduladora sem haver, no entanto, um efeito imunossupressor direto. Alguns estudos sugerem que a melhor estratégia de utilização dos retinóides é o regime de baixa dose inicial seguida de aumento progressivo a cada duas a quatro semanas, até se atingir a dose máxima bem tolerada. Apesar da sua teratogenicidade (sendo a contraindicação principal mulheres grávidas, com desejo de engravidar ou em idade fértil), a acitretina é, provavelmente, o agente sistémico mais seguro para tratamento a longo prazo uma vez que, não mostrando efeito imunossupressor, reduz o risco de desenvolvimento de cancro em doentes previamente tratados com terapias carcinogénicas. Para além disso, a maior parte dos efeitos adversos (secura da boca, olhos e nariz, fraqueza capilar, hipercolesterolemia, entre outros) são reversíveis quando o tratamento é descontinuado e raramente causa toxicidade cumulativa como acontece com o metotrexato e a ciclosporina.^{2, 28-29}

3.4 Agentes biológicos

O aparecimento desta nova abordagem terapêutica adveio do crescente conhecimento acerca da patogénese da psoríase e das suas características, o que permitiu que os fármacos fossem direcionados para atuar especificamente em certos alvos importantes no desenvolvimento da dermatose. Esta nova classe de agentes farmacológicos, os agentes biológicos, consiste em proteínas de fusão ou anticorpos monoclonais produzidos por organismos, por exemplo ratos, através do uso de biotecnologia recombinante.^{1, 19, 30}

A utilização destes fármacos em doentes com psoríase veio revelar-se bastante eficaz na melhoria das lesões psoriáticas e extensão de pele envolvida pelas mesmas, para além de se apresentarem mais seguros do que os agentes sistémicos convencionais. De qualquer modo, e em relação às terapêuticas sistémicas clássicas, a experiência clínica com estes novos medicamentos ainda é relativamente limitada e desconhece-se o seu perfil de segurança a

longo prazo, para além dos custos financeiros elevados que acarretam e, por isso, torna-se fundamental definir quais os doentes a que se destinam. Assim, para que um doente seja eleito para este tratamento com agentes biológicos deve apresentar certos requisitos: a patologia deve manifestar-se na sua forma moderada a grave (com pontuação superior a 10 nos índices que avaliam a severidade da doença durante 6 meses), deverá ter contraindicação ou ausência de resposta a agentes sistémicos convencionais, ou deverá ter indicação para hospitalização devido ao grau de severidade da doença. Mesmo que os índices não definam a doença como grave (por exemplo casos em que os locais das lesões tornam a doença incapacitante), os doentes poderão, excecionalmente, ser incluídos neste tipo de tratamento.^{1, 9, 30}

O tratamento sistémico da psoríase com agentes biológicos é dividido em duas fases: indução e manutenção. A fase de indução corresponde ao período de tratamento até às 16 semanas, embora possa ser prolongada até as 24 semanas, o ponto em que a eficácia destes fármacos tende a estabilizar. A fase de manutenção inicia-se quando termina a fase de indução.³¹

Existem, atualmente, 5 agentes biológicos aprovado pela EMA para utilização nos países europeus, no tratamento da psoríase em placas. São eles o adalimumab, o etanercept e o infliximab (anti-TNF α), o ustecinumab (anti-IL12/23) e, aprovado recentemente, o secucinumab (anti-IL17A).¹⁹

3.4.1 Adalimumab

Recebeu aprovação para o tratamento de psoríase em 2008 e é um anticorpo monoclonal, completamente humanizado, cujo mecanismo de ação permite o bloqueio da atividade de uma das citocinas pro-inflamatórias mais importantes no desenvolvimento desta dermatose, o TNF α , daí a sua eficácia. O anticorpo, ao ligar-se seletivamente ao TNF α , promove a neutralização da sua função, pois impede a ligação aos seus recetores (TNFR p55 e TNFR p75) localizados na superfície celular. Assim, os seus efeitos, nomeadamente a libertação de citocinas, a angiogénese e a hiperproliferação de queratinócitos, são reduzidos.^{1, 19, 30}

Este fármaco é administrado por via subcutânea e sem interrupção, dependendo da resposta à terapêutica e das reações adversas observadas. O regime posológico utilizado, de modo a observar melhorias clínicas no primeiro mês, é, na fase de indução, uma dose inicial de 80mg, seguida de uma dose de 40mg na semana seguinte. Segue-se a fase de manutenção, na qual o doente deve administrar 40mg em semanas alternadas.^{19, 32}

3.4.2 Etanercept

É uma proteína de fusão anti-TNF α e foi o primeiro agente biológico aprovado para o tratamento de psoríase (desde 2004). É formado pela fusão da fração cristalizável de anticorpo monoclonal humano com TNFR p75. O etanercept impede a atividade biológica do TNF α , uma vez que inibe competitivamente a sua ligação ao TNFR da superfície celular.^{13, 19, 30}

É administrado por via subcutânea e o regime posológico envolve, na fase de indução, a administração de 25mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana. Já na fase de manutenção, e dependendo se o doente atinge ou não o PASI 75 (redução do PASI em 75% em relação ao valor observado no início da terapêutica) às 12 semanas, deve ser feita a administração de 25mg duas vezes por semana ou 50mg duas vezes por semana, respetivamente. O tratamento com etanercept deve ser mantido até um máximo de 24 semanas.^{19, 32}

3.4.3 Infliximab

Aprovado para o tratamento de psoríase em 2006, é um anticorpo monoclonal quimérico (homem-rato) que faz parte, igualmente, da família de agentes biológicos anti-TNF α . Através da formação de complexos com o TNF α do seu consequente antagonismo, o infliximab reduz os seus efeitos.^{19, 30, 32}

Deve ser administrado sem interrupção e, ao contrário dos outros anti-TNF α , é utilizada a via endovenosa. O regime posológico inicial é de 5mg/kg nas semanas 0, 2, e 6 e, numa fase de manutenção, 5mg/kg de 8 em 8 semanas.^{19, 32}

3.4.4 Ustekinumab

Recebeu aprovação para o tratamento de psoríase em 2009 e é um anticorpo monoclonal anti-IL12/23, completamente humanizado. Apresenta um mecanismo de ação que passa pela ligação à subunidade proteica p40, existente tanto na IL-12 como na IL-23. O bloqueio da interação destas citocinas humanas com o seu recetor faz com que ambas as vias inflamatórias IL-12/Th1 e IL23/Th17, com conhecido papel na patogénese da psoríase, sejam inibidas. É de salientar que este agente biológico atua parcialmente como inibidor do TNF α (não diretamente como os anti-TNF α descritos anteriormente), uma vez que bloqueia a libertação do TNF α pelos linfócitos Th1 e Th17.^{19, 33}

Deve ser administrado por via subcutânea e o tratamento deve ser feito sem interrupção. Numa fase de indução, deve ser feita a administração de 45mg nas semanas 0 e 4 e

posteriormente, na fase de manutenção, igualmente 45mg de 12 em 12 semanas. O dobro da dose deve ser administrada se o doente em causa pesar mais de 100kg.¹⁹

3.4.5 Secucinumab

É o mais recente agente biológico indicado no tratamento de psoríase, tendo sido aprovado em 2015. Foi desenvolvido tendo como alvo a IL-17A, subtipo de IL-17 cujo papel na defesa do organismo e autoimunidade é mais significativo e que se encontra elevada em lesões psoriáticas, como já foi referido. O secucinumab bloqueia as ações desta IL, diminuindo a produção de citocinas e quimiocinas pro-inflamatórias por queratinócitos, o que explica sua eficácia no tratamento da psoríase.³⁴⁻³⁵

O tratamento deve ser feito sem interrupção e pela via subcutânea. A fase de indução corresponde à administração de 300mg nas primeiras 4 semanas e a fase de manutenção corresponde à administração mensal de 300mg, a iniciar na quinta semana de tratamento.³⁴

Como já foi referido, para além da eficácia aumentada, o perfil de segurança dos agentes biológicos é mais vantajoso do que o dos agentes sistémicos convencionais, uma vez que para os agentes biológicos não estão descritos fenómenos de toxicidade em determinados órgãos, como por exemplo fígado e rins, nem interações com outros medicamentos, com exceção da medicação imunossupressora que não deve ser usada em concomitância com estes fármacos sob o risco de indução de infeção.¹⁹ Os agentes biológicos anti-TNF α apresentam efeitos adversos e contraindicações semelhantes entre si. Relativamente ao ustecinumab e secucinumab, os mais recentes agentes biológicos introduzidos, já existem algumas diferenças (Tabela 3). Num doente que vá fazer tratamento recorrendo a agentes biológicos é necessária a realização de uma correta monitorização, antes de o iniciar, durante e no final do mesmo, justificada pelos possíveis efeitos adversos decorrentes da utilização destes fármacos. Esta monitorização passa pela avaliação da gravidade da psoríase (PASI e DLQI), despiste de infeção e insuficiência cardíaca congestiva, rastreio de tuberculose e radiografia ao tórax, e a realização de exames laboratoriais.¹⁹

Tabela 3 - Características de segurança dos agentes biológicos. Adaptado de Marques Pinto e Filipe, 2012.

| Agentes biológicos | Contraindicações e precauções | Possíveis reações adversas |
|---------------------------|---|--|
| Anti-TNF α | Insuficiência cardíaca congestiva, doença desmielinizante, hipersensibilidade ao fármaco, história recente de neoplasia, infeção ativa (hepatite B e C, HIV e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas, gravidez. | Reações no local de injeção, infeções, tuberculose, reações cutâneas, neoplasias, doenças desmielinizantes, doenças cardiovasculares, imunogenicidade. |
| Ustecinumab | Infeção ativa (hepatite B e C, HIV e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas, hipersensibilidade ao fármaco, história recente de neoplasia, gravidez. | Reações no local de injeção, cefaleias, tonturas, infeções do trato respiratório superior (nasofaringite), outras infeções, neoplasias cutâneas, depressão, diarreia, prurido, dorsalgia e mialgia, fadiga, imunogenicidade. |
| Secucinumab | Infeção ativa (hepatite B e C, HIV e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas, hipersensibilidade ao fármaco, gravidez | Infeções do trato respiratório superior (nasofaringite), outras infeções, neutropenia, diarreia, urticária, imunogenicidade. |

Tendo por base a norma da Direção Geral de Saúde³⁶, atualizada em 2014, referente ao tratamento da psoríase com agentes biológicos no doente adulto, tanto os anti-TNF α (adalimumab, etanercept e infliximab) como o anti-IL12/23 (ustecinumab) são recomendados como primeira abordagem em doentes cujos requisitos sejam verificados para este tipo terapêutica. Entre os 4 agentes biológicos cuja prática clínica está mais recomendada a escolha deve recair naquele cujo rácio risco/benefício seja mais favorável, adequando-se, claro, às necessidades clínicas do doente em questão (forma de psoríase que apresenta, regime posológico favorável e comodidade na administração). Por exemplo, se for necessário atuar rapidamente no controlo dos sintomas, tanto o adalimumab como o infliximab serão a opção ideal devido ao seu rápido início de ação. Por outro lado, se a forma de psoríase for estável, o etanercept, adalimumab e ustecinumab seriam uma melhor escolha devido à sua mais cómoda via de administração e perfil risco/benefício favorável. Segundo a norma³⁶, no caso de um doente não responder a um agente biológico, quer por falência primária (definida por falta de resposta durante o período de tratamento) quer por falência secundária (definida por perda de resposta após um período inicial de resposta), não o tolerar ou caso exista alguma contraindicação ao seu uso, pode ser considerado o tratamento com um novo agente biológico, desde que seja feito um intervalo para eliminação de efeito terapêutico e

imunossupressor. Deste modo garante-se a fiabilidade na avaliação do doente antes do segundo tratamento.

Variados estudos já mostraram a eficácia do secucinumab em doentes com psoríase. Este fármaco parece ser promissor no tratamento da dermatose com base na sua capacidade de produzir resultados clínicos semelhantes, se não melhores, do que os restantes agentes biológicos aprovados para o mesmo efeito.³⁴ Apesar disso, e face à sua muito recente introdução no mercado, a prática clínica ainda não está muito documentada.

4. Perspetivas futuras

Nos últimos anos, o crescente conhecimento acerca da fisiopatologia da psoríase resultou no desenvolvimento de novos tratamentos. O sucesso do ustecinumab e secucinumab prova a importância da via IL-23/Th17 e IL-17A na doença psoriática, existindo novos agentes biológicos em estudo para estes alvos. No entanto, os agentes biológicos são caros, requerem injeções e alguns doentes experienciam a diminuição da sua eficácia ao longo do tratamento. Assim, o desenvolvimento de pequenas moléculas cuja administração seja feita por via oral, e cuja produção seja menos dispendiosa é desejável. É o caso do apremilast (inibidor da Fosfodiesterase-4) já introduzido no mercado em 2015 e do tofacitinib (inibidor da Janus-cinase) que encontra-se atualmente em estudo.³⁷

A psoríase está associada a uma desregulação da angiogénese, com a proliferação aumentada de células endoteliais e expansão da microvasculatura dérmica. Existem evidências emergentes acerca do papel do VEGF na psoríase. Estudos demonstram a sua expressão aumentada em lesões psoriáticas e a associação entre os seus níveis no soro e a severidade da doença. Assim, o VEGF torna-se um alvo promissor no tratamento desta dermatose, existindo já estudos que mostram a eficácia de inibidores do VEGF, normalmente usados no tratamento do cancro, na remissão da psoríase.^{38, 39}

Por outro lado, um número crescente de estudos aponta para que a resistência à insulina seja um mecanismo chave que interliga a inflamação com a aterosclerose. A inflamação sistémica, observada na psoríase, induz a resistência à insulina que por sua vez, nas células endoteliais, resulta na redução da libertação de vasodilatadores como o óxido nítrico. A rigidez vascular causada, conhecida por disfunção endotelial, está associada à expressão de moléculas de adesão e fornece a base para a formação de placas ateroscleróticas. A resistência à insulina está, no entanto, também associada à hiperproliferação de queratinócitos o que ajuda a compreender as alterações epidérmicas observadas na psoríase.^{1, 2} Será uma importante área de investigação estabelecer se a resistência à insulina como alvo constitui uma abordagem

efetiva para o tratamento dos sinais e sintomas cutâneos da psoríase e redução do risco cardiovascular do doente.²

Para além disso, e devido ao aumento da mortalidade associada às doenças cardiovasculares em doentes com psoríase, será interessante avaliar se os tratamentos sistémicos para a psoríase mostram efeito na redução da comorbilidade cardiovascular. Por exemplo, o tratamento anti-inflamatório sistémico a longo prazo poderá ser utilizado para tratar a psoríase e diminuir os riscos de desenvolvimento de aterosclerose, que é alimentada pela inflamação sistémica.²

Embora existam inúmeros tratamentos sistémicos, não se sabe ainda se o doente irá responder adequadamente a determinado fármaco. Existe ainda um número significativo de casos de falência primária e secundária, sendo a falta ou perda de eficácia principalmente observadas em doentes tratados com agentes sistémicos convencionais e anti-TNF α . Possivelmente, acontecerá o mesmo com doentes a receber os fármacos mais recentes, que interferem diretamente com a via Th17.⁴⁰ Assim, e por fim, um dos mais importantes desenvolvimentos futuros passa por estabelecer métodos que prevejam a resposta clínica a determinadas terapêuticas biológicas. O uso de novas tecnologias moleculares e de diagnóstico para avaliar o perfil genético e os biomarcadores das doenças abrem novos horizontes, no sentido de adequar o melhor e mais eficaz tratamento possível a cada doente. A definição de biomarcadores poderá ajudar a identificar, numa fase inicial, os doentes que irão responder adequadamente a determinada terapêutica, no entanto ainda não está estabelecido o biomarcador ideal para a psoríase.⁴⁰

5. Conclusão

A psoríase é uma doença inflamatória sistémica que envolve interações complexas entre o sistema imunitário inato e adquirido, estando associada a uma marcada diminuição da qualidade e esperança média de vida dos doentes.

Apesar de atualmente existirem muitas opções farmacológicas disponíveis para o tratamento de doentes com psoríase, até hoje nenhuma permite a remissão total e permanente desta patologia, pelo que continua a haver grande interesse na investigação de novos fármacos mais eficazes, capazes de levar à cura dos doentes.

Nos últimos anos, devido aos avanços no conhecimento da fisiopatologia da psoríase têm sido desenvolvidas terapêuticas biológicas inovadoras, os agentes biológicos, altamente especializadas e direcionadas, que interferem nos processos imunológicos diretamente envolvidos na indução e manutenção das lesões psoriáticas. Contudo, a longo prazo, os resultados obtidos com os agentes biológicos podem tornar-se insatisfatórios, uma vez que os doentes podem experienciar uma diminuição da sua eficácia tornando-se intolerantes à terapêutica, quando utilizada por períodos prolongados de tempo. Por outro lado, esta abordagem farmacológica é bastante dispendiosa para o Serviço Nacional de Saúde e requer a administração de múltiplas injeções, sendo, por isso, pouco atrativa para o doente. Deste modo, torna-se fundamental o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que sejam ainda mais eficazes em controlar a psoríase a longo prazo, tendo em consideração tanto os sintomas que se manifestam a nível cutâneo como as comorbilidades associadas, que apresentem um bom rácio risco/benefício, sejam de fácil administração e apresentem um regime posológico cómodo, permitindo uma boa aceitação por parte do doente.

Como profissional de saúde, o farmacêutico tem um papel fundamental no aconselhamento dos doentes com psoríase nomeadamente incentivando-os a manter hábitos de hidratação diários da pele com emolientes, de modo a mante-la mais hidratada e sujeita a menos descamação. Para além disso, e por forma a garantir resultados clínicos favoráveis e melhorar a adesão à terapêutica, o farmacêutico deve prestar informações ao doente acerca da doença, opções de tratamento, administração adequada e possíveis efeitos adversos. Atualmente, os agentes biológicos aprovados pelo Infarmed são, com a exceção do infliximab, administrados pelo próprio doente, por via subcutânea, através de canetas pré-cheias, sendo a sua cedência feita ao nível do ambulatório hospitalar. Como tal, cabe ao farmacêutico hospitalar informar os doentes relativamente à administração, posologia e reações adversas destes fármacos, contribuindo para o seu esclarecimento.

6. Referências bibliográficas

1. DUBOIS DECLERCQ, S.; POULIOT, R. - **Promising new treatments for psoriasis**. Scientific World Journal, 2013 (2013), 1–9.
2. BOEHNCKE, W.; SCHÖN, M. P. - **Psoriasis**. The Lancet, 386 (2015), 983–994.
3. QUEIRO, R. *et al.* - **Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease**. Rheumatology, 53 (2014), 1178–1185.
4. KRUEGER, G. *et al.* - **Psoriasis - Recent Advances in Understanding Its Pathogenesis and Treatment**. Journal of the American Academy of Dermatology, 53 (2005), 94–100.
5. PRIETO-PÉREZ, R. *et al.* - **Polymorphisms Associated with Age at Onset in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis**. Journal of Immunology Research, 2013 (2013), 1-13.
6. CUESTA-MONTERO, L.; BELINCHÓN, I. - **[Connective tissue diseases and psoriasis]**. Actas dermo-sifiliográficas, 102 (2011), 487–497.
7. FERREIRA, F. *et al.* - **Stress influence on development and evolution of psoriasis**. Brazilian Journal os Surgery and Clinical Research, 15 (2016), 87-90.
8. MENTER, A. - **Psoriasis and psoriatic arthritis**. The American Journal of Managed Care, 22 (2016), 216–224.
9. RODRIGUES, A. P.; TEIXEIRA, R. M. - **Desvendando a psoríase**. Revista Brasileira de Análises Clínicas, 41 (2009), 303–309.
10. DIAMANTINO, F.; FERREIRA, A. - **Future perspectives in the treatment of psoriasis: news in biological therapies**. Acta médica portuguesa, 24 (2011), 997–1004.
11. GOTTLIEB, A. B. *et al.* - **TNF Inhibition Rapidly Down-Regulates Multiple Proinflammatory Pathways in Psoriasis Plaques**. The Journal of Immunology, 175 (2005), 2721–2729.
12. PAULA, A.; SANCHEZ, G. - **Imunopatogênese da psoríase**. Anais Brasileiro de Dermatologia, 85 (2010), 747–749.
13. ALWAWI, E. A.; MEHLIS, S. L.; GORDON, K. B. - **Treating psoriasis with adalimumab**. Therapeutics and Clinical Risk Management, 4 (2008), 345–351.
14. TENG, W. L. *et al.* - **IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases**. Nature medicine, 21 (2015), 719–729.
15. GOODERHAM, M. *et al.* - **Interleukin-17 (IL-17) Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis: A Review**. Skin Therapy Lett, 20 (2015), 1–5.
16. BERTH-JONES, J. - **Psoriasis**. Medicine, 41 (2013), 334–340.

17. National Clinical Guideline Centre - **Assessment and management of psoriasis Clinical Guideline**, (2012). [Consultado a 13 de Julho de 2016] Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068977/>
18. MAHIL, S. K.; CAPON, F.; BARKER, J. N. - **Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy**. *Seminars in Immunopathology*, 38 (2016), 11–27.
19. MARQUES PINTO, G.; FILIPE, P. - **Normas de Boa Prática para o tratamento da Psoríase em Placas em Idade Não Pediátrica com Biológicos**. *Acta Medica Portuguesa*, 25 (2012), 125–141.
20. KIM, Y. S. *et al.* - **Erythrodermic psoriasis improved by ustekinumab: A report of two cases**. *Annals of Dermatology*, 28 (2016), 121–122.
21. MENTER, A. *et al.* - **Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions**. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65 (2011), 137–174.
22. MACHADO-PINTO, J.; DINIZ, M. S.; BAVOSO, N. C. - **Psoriasis: new comorbidities**. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91 (2016), 8–14.
23. SUNDARRAJAN, S.; ARUMUGAM, M. - **Comorbidities of Psoriasis - Exploring the Links by Network Approach**. *Plos One*, 11 (2016), 1-16.
24. KURIAN, A.; BARANKIN, B. - **Current effective topical therapies in the management of psoriasis**. *Skin therapy letter*, 16 (2011), 4–7.
25. MARTINS, G. A. - **Tratamento tópico da psoríase**. *Consenso Brasileiro de Psoríase*, 5 (2009), 41–48.
26. CESTARI, T. F.; PESSATO, S.; CORRÊA, G. P. - **Fototerapia: aplicações clínicas**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 82 (2007), 7–21.
27. CONTI, A. - **Management of systemic treatment of moderate - to - severe psoriasis: brief literature review with reference to the most relevant Italian experiences**. *SC Dermatology*, 2 (2013), 98–109.
28. ARRUDA, L.; YPIRANGA, S.; MARTINS, G. A. - **Tratamento sistêmico da psoríase - Parte II: Imunomoduladores biológicos**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79 (2004), 393–411.
29. BORGHI, A. *et al.* - **Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: Descriptive study of efficacy and safety**. *Acta Dermato-Venereologica*, 95 (2015), 332–336.
30. TORRES, T. *et al.* - **Psoríase na era dos biológicos**. *Acta Medica Portuguesa*, 23 (2010), 493–498.
31. PUIG, L. *et al.* - **Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part I: on efficacy and choice of treatment**. *Actas dermo-sifiliográficas*, 104 (2013), 694–709.

32. POENARU, E. *et al.* - **Biological therapies in moderate and severe psoriasis: perspectives and certainties.** *Journal of Medicine and Life*, 7 (2014), 15–17.
33. CARVALHO, S.; TORRES, T.; SELORES, M. - **Tratamento da psoríase com agentes biológicos: para além dos inibidores do tnf α – o presente e o futuro.** *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, 70 (2012), 299-310.
34. ROMAN, M.; MADKAN, V. K.; CHIU, M. W. - **Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives.** *Therapeutics and clinical risk management*, 11 (2015), 1767-1777.
35. LØNNBERG, A. S.; ZACHARIAE, C.; SKOV, L. - **Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis.** *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 7 (2014), 251-259.
36. Direção-Geral da Saúde – **Norma n° 065/2011 Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos no Doente Adulto.** [Consultado a 13 de Julho de 2016] Disponível na internet: <http://www.dgs.pt/?cr=21547>
37. KOFOED, K.; SKOV, L.; ZACHARIAE, C. - **New drugs and treatment targets in psoriasis.** *Acta Dermato-Venereologica*, 95 (2015), 133–139.
38. BAYLIFFE, A. I. *et al.* - **Emerging therapeutic targets in psoriasis.** *Current Opinion in Pharmacology*, 4 (2004), 306–310.
39. MARINA, M. E. *et al.* - **VEGF involvement in psoriasis.** *Clujul Medical*, 88 (2015), 247-252.
40. EBERLE, F. *et al.* - **Recent advances in understanding psoriasis.** *FI000Prime Reports*, 6 (2016), 1-11.