

NATÁLIA RIBEIRO DE MAGALHÃES ALVES

**AVALIAÇÃO DE CITOCINAS SÉRICAS E VARIÁVEIS CLÍNICAS COMO
PREDITORES DE SOBREVIVÊNCIA DE DROGAS NA PSORÍASE MODERADA E
GRAVE: ESTUDO DE VIDA REAL POR 6 ANOS**

BRASÍLIA

2023

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

NATÁLIA RIBEIRO DE MAGALHÃES ALVES

**AVALIAÇÃO DE CITOCINAS SÉRICAS E VARIÁVEIS CLÍNICAS COMO
PREDITORES DE SOBREVIVÊNCIA DE DROGAS NA PSORÍASE MODERADA E
GRAVE: ESTUDO DE VIDA REAL POR 6 ANOS**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutora em Ciências
Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Ciro Martins Gomes

BRASÍLIA
2023

NATÁLIA RIBEIRO DE MAGALHÃES ALVES

**AVALIAÇÃO DE CITOCINAS SÉRICAS E VARIÁVEIS CLÍNICAS COMO
PREDITORES DE SOBREVIVÊNCIA DE DROGAS NA PSORÍASE MODERADA E
GRAVE: ESTUDO DE VIDA REAL POR 6 ANOS**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutora.

Aprovada em 10 de maio de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Presidente:

Professor Dr. Ciro Martins Gomes
Universidade de Brasília – UnB

Membros:

Professor Dr. Ricardo Romiti
Hospital das Clínicas – Universidade de São Paulo

Professora Dra. Ivonise Follador
Universidade Federal da Bahia

Professor Dr. Daniel Holanda Barroso
Universidade de Brasília

Suplente:

Professor Dr. Rodolfo Rêgo Deusdará Rodrigues
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho aos pacientes com psoríase e a todos os dermatologistas que se empenham no estudo dessa doença, principalmente ao meu orientador Prof. Dr.
Ciro Martins Gomes.*

AGRADECIMENTOS

À minha família, pela compreensão dos momentos dedicados à realização do estudo e por acreditarem no meu potencial.

Ao Dr. Ciro, um grande exemplo pela constante dedicação à Dermatologia e à pesquisa científica, por seus ensinamentos, suas ideias e soluções de problemas, além do seu imensurável apoio para a realização desta pesquisa.

A todos os pacientes que participaram do estudo, sem os quais este trabalho não seria possível, por acreditarem na importância e na seriedade deste estudo.

À Profa. Carla Nunes e à Natália Gil, pelos ensinamentos e o auxílio na realização da citometria de fluxo.

Ao Dr. Olindo pelo auxílio na avaliação das citocinas.

A Deus, fonte de força que me proporcionou perseverança para a realização deste trabalho.

“Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.
(Leonardo da Vinci)

RESUMO

Introdução: Os dados de vida real sobre o tratamento da psoríase são escassos no que diz respeito ao papel dos biomarcadores solúveis como preditores de interrupção da terapêutica. **Objetivo:** Avaliar a utilidade das citocinas séricas Th1/Th17 juntamente com as características clínicas como preditores de sobrevida de drogas no tratamento da psoríase. **Métodos:** Incluímos, consecutivamente, participantes com psoríase moderada a grave que foram acompanhados por 6 anos. Interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-17A basais foram medidos usando citometria de fluxo e os dados clínicos, como informações demográficas, tabagismo, consumo de álcool, medicamentos utilizados e escores de gravidade foram avaliados. Calculamos taxas de risco ajustadas pelo tempo de acompanhamento (HRs) para a sobrevida de drogas usando um modelo de riscos proporcionais de Cox. **Resultados:** Foram incluídos 262 pacientes, a maioria em uso de imunossuppressores sistêmicos ou biológicos. No modelo multivariado, a má qualidade de vida medida pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (HR = 1,04; IC 95% = 1,01-1,07; p = 0,012) e IL-6 basal elevada (HR = 1,99; IC 95% = 1,29- 3,08; p = 0,002) foram associados à interrupção do tratamento. **Conclusões:** A má qualidade de vida medida pelo DLQI e o nível sérico basal elevado de IL-6 foram marcadores da interrupção do tratamento em pacientes com psoríase moderada a grave. Embora a IL-6 não seja o mediador mais importante da via inflamatória no microambiente cutâneo, a citocina mostrou-se um biomarcador candidato interessante para prever a resposta ao tratamento da psoríase.

Palavras-chave: psoríase; interleucina 6; imunossupressão; doença imunomediada; biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Real-life data on the treatment of psoriasis are scarce regarding the role of soluble biomarkers as predictors of discontinuation of therapy. **Objective:** We evaluated the utility of Th1/Th17 serum cytokines along with clinical characteristics as predictors of drug survival in the treatment of psoriasis. **Methods:** We consecutively included participants with moderate to severe psoriasis who were followed up for 6 years. Baseline interferon-gama (IFN- γ), tumor necrosis factor-alpha and interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10 and IL-17A were measured using a cytometric bead array (CBA); clinical data, like demographic information, smoking, alcohol consumption, medications used and severity scores were evaluated. We calculated hazard ratios (HRs) for drug survival using a Cox proportional hazards model. **Results:** We included 262 patients, most of whom used systemic immunosuppressants or biologics. In the multivariate model, poor quality of life measured by the Dermatology Life Quality Index (HR = 1.04; 95% CI = 1.01-1.07; p = 0.012) and elevated baseline IL-6 (HR = 1.99; 95% CI = 1.29-3.08; p = 0.002) were associated with treatment interruption. **Conclusions:** Poor quality of life and elevated baseline serum IL-6 level predicted treatment interruption in patients with moderate to severe psoriasis. Although IL-6 is not the most important mediator of the inflammatory pathway in the skin environment, it is an interesting candidate biomarker for predicting psoriasis treatment response.

Keywords: psoriasis; interleukin 6; immunosuppression; immune-mediated disease; biomarkers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Principais células efetoras e vias de sinalização na imunopatogênese da psoríase.....	18
Figura 2 - Placas eritematosas e descamativas da psoríase.....	24
Figura 3 - Placas eritematosas e descamativas no couro cabeludo.....	25
Figura 4 - Placas eritematosas e descamativas ultrapassando a linha de implantação capilar.....	25
Figura 5 - Numerosas pápulas e placas pequenas e descamativas da psoríase gutata.....	28
Figura 6 - Mancha salmão.....	29
Figura 7 - Psoríase plantar com pústulas estéreis sobre área eritematosa e descamativa.....	31
Figura 8 - Psoríase invertida com placas eritematosas na região inframamária.....	33
Figura 9 - Eritema difuso da psoríase eritrodérmica.....	34
Figura 10 - Diagrama de fluxo adotado pelo Ministério da Saúde para o tratamento de psoríase moderada a grave.....	54
Figura 11 - Níveis séricos de citocinas em pacientes com psoríase de acordo com o tipo de terapia imunossupressora basal no momento da inclusão.....	68
Figura 12 - Níveis séricos de citocinas em pacientes com psoríase de acordo com a sobrevida do medicamento estratificada por 1 a 4 anos e 5 a 6 anos.....	69
Figura 13 - Curva de sobrevida mostrando o efeito conjunto dos dois principais preditores dos níveis de interrupção da droga: interleucina IL-6 e índice de qualidade de vida dermatológica (DLQI).....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise univariada e multivariada para preditores de interrupção medicamentosa no tratamento da psoríase.....	64
Tabela 2 - Frequência e tipos de medicamentos utilizados e a proporção de pacientes que apresentaram falha terapêutica	71
Tabela 3 - Frequência e tipos de medicamentos utilizados e a proporção de pacientes que apresentaram infecções graves.....	71
Tabela 4 - Tempo de sobrevida estratificado pelo medicamento utilizado no momento da inclusão (medicamento basal).....	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Diagnósticos diferenciais da psoríase em placas.....	26
Quadro 2 - Dermatoscopia da psoríase.....	27
Quadro 3 - Índice de gravidade e extensão das lesões psoriáticas utilizadas para cálculo do PASI.....	36
Quadro 4 - Cálculo do <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI).....	37
Quadro 5 - Estimativa da área de superfície corporal envolvida (“Regra dos nove”)...37	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACH	Acrodermatite contínua de Hallopeau
ADA	Adalimumabe
AMPc	Monofosfato de Adenosina Cíclico
AMPs	<i>Antimicrobial peptides</i> - peptídeos antimicrobianos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BSA	<i>Body Surface Area</i> – Área de superfície corporal afetada pela psoríase
CBA	<i>Cytometric Bead Array</i>
CD	Célula dendrítica
CsA	Ciclosporina
CZP	certolizumabe pegol
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i> – Índice de qualidade de vida em Dermatologia
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i> - Fator de Crescimento Epidérmico
ETN	Etanercepte
FM-UnB	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IC	Intervalo de confiança
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
IL	Interleucina
IFN	Interferon
IVAS	Vias aéreas superiores
JAK-STAT	<i>Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription</i> - Janus Kinases – Transdutor de Sinal e Ativador de Proteínas de Transcrição)
LCD	<i>Liquor carbonis detergens</i>
mCD	Célula dendrítica mieloide
MTX	Metotrexato
NAPSI	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – Índice de gravidade da psoríase ungueal
NKT	Células T <i>natural killer</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – Índice de Gravidade e Extensão das lesões de psoríase

pCD	Célula dendrítica plasmocitóide
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase
PE	Psoríase eritrodérmica
PG	Psoríase genital
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i> – Avaliação global médica
PI	Psoríase invertida
PPG	Psoríase pustulosa generalizada
PPP	Pustulose palmoplantar
PUVA	Psoralenico + UVA
RIZ	Risanquizumabe
SCK	Secuquinumabe
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> – Fator de Necrose Tumoral
UST	Ustequinumabe
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
UVB nb	UVB <i>narrow band</i> - banda estreita

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	15
1.2 IMUNOPATOGÊNESE DA PSORÍASE	16
1.3 PAPEL DAS CITOCINAS NA PSORÍASE	19
1.4 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DA PSORÍASE	23
1.4.1 Psoríase em placas (vulgar)	23
1.4.2 Psoríase gutata	28
1.4.3 Psoríase ungueal	28
1.4.4 Psoríase pustulosa	30
1.4.5 Psoríase genital e invertida	32
1.4.6 Psoríase eritrodérmica	34
1.5 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA PSORÍASE CUTÂNEA ...	35
1.5.1 PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)	36
1.5.2 BSA (<i>Body Surface Area</i>)	37
1.5.3 PGA (<i>Physician's Global Assessment</i>)	38
1.5.4 DLQI (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)	38
1.5.5 NAPSÍ (<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>)	39
1.6 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA PSORÍASE CUTÂNEA	39
1.7 TRATAMENTO DA PSORÍASE MODERADA A GRAVE	41
1.7.1 Tópicos	41
1.7.1.1 Emolientes	41
1.7.1.2 Corticoides tópicos	42
1.7.1.3 Ceratolíticos	42
1.7.1.4 Análogos da Vitamina D	43
1.7.1.5 Imunomoduladores tópicos	43
1.7.1.6 Coaltar e antralina	44
1.7.2 Fototerapia	44
1.7.3 Tratamento sistêmico	45
1.7.3.1 Metotrexato (MTX)	45
1.7.3.2 Acitretina	47
1.7.3.3 Ciclosporina (CsA)	48
1.7.3.4 Biológicos	48
1.7.4 Protocolo Nacional de Tratamento da Psoríase Moderada a Grave	54

1.8 CITOCINAS E SOBREVIDA DE DROGA NA PSORÍASE.....	55
1.9 JUSTIFICATIVA.....	55
2 OBJETIVOS	57
2.1 OBJETIVO GERAL.....	57
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	57
3 MÉTODOS	58
3.1 DESENHO DO ESTUDO	58
3.2 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO	58
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO.....	58
3.4 AVALIAÇÃO BASAL.....	59
3.5 VISITAS DE ACOMPANHAMENTO.....	60
3.6 DESFECHO PRIMÁRIO (VARIÁVEIS DEPENDENTES).....	60
3.7 DESFECHOS SECUNDÁRIOS (VARIÁVEIS DEPENDENTES).....	60
3.8 PREDITORES (VARIÁVEIS INDEPENDENTES).....	60
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	61
3.10 ÉTICA.....	62
4 RESULTADOS.....	63
4.1 PERFIL DE CITOCINAS	68
4.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA DE DROGAS	70
5 DISCUSSÃO	73
5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	73
5.2 CITOCINAS NA PSORÍASE.....	74
5.3 INTERLEUCINA 6 COMO MARCADOR PARA INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO	75
5.4 OUTROS MEDIADORES RELEVANTES	76
5.5 SOBREVIDA DE DROGAS	77
5.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	78
6 CONCLUSÃO	79

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A psoríase é uma doença inflamatória crônica multissistêmica que afeta 2 a 3% da população global geneticamente predisposta.(MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022; TSENG; CHANG; HUANG; HSU *et al.*, 2021) A doença é causada por características multifatoriais que associam fatores genéticos com gatilhos ambientais. Múltiplos gatilhos podem ser de fontes exógenas para ocorrência da psoríase, como, infecção, trauma de pele, tabagismo, drogas e riscos ocupacionais (BRANISTEANU; COJOCARU; DIACONU; PORUMB *et al.*, 2022; CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022; MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022). Uma forte associação hereditária familiar de PSORS loci suscetíveis à psoríase também é uma causa de desenvolvimento de psoríase grave que pode ser detectada em idade precoce.(BRANISTEANU; COJOCARU; DIACONU; PORUMB *et al.*, 2022; MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022)

Nas últimas décadas, estudos expandiram significativamente o conhecimento sobre os mecanismos moleculares, celulares e imunológicos subjacentes à patogênese da psoríase. Com base nesses mecanismos, o modelo fisiopatológico atual da doença enfatiza o papel das respostas aberrantes Th1 e Th17(MURAMATSU; KUBO; NISHIDA; MORITA, 2017). Estas respostas são reguladas por uma rede complexa de diferentes citocinas, incluindo fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-17 e IL-23.(TSENG; CHANG; HUANG; HSU *et al.*, 2021)

A elucidação dos mecanismos fisiopatológicos e o desenvolvimento de novos tratamentos para a psoríase demandam atualizações periódicas. No Brasil, a composição étnica e o aumento da expectativa de vida da população, além de características climáticas e de níveis de insolação, podem revelar dados epidemiológicos característicos e diferentes prevalências regionais de psoríase, além de influenciar a gravidade da doença e sua resposta terapêutica. (ROMITI; CARVALHO; DUARTE; DERMATOLOGIA, 2021)

Dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia estimam a prevalência da psoríase no Brasil em 1,31% - 1,15% em mulheres e 1,47% em homens. Houve um

aumento da prevalência de psoríase quanto à faixa etária, que, abaixo dos 30 anos, foi de 0,58%, entre 30 e 60 anos foi de 1,39% e, entre maiores de 60 anos, 2,29%. As regiões do país diferiram quanto à prevalência da doença, com maiores indicadores nas regiões Sul e Sudeste, em contraste com Centro-Oeste, Norte e Nordeste (ROMITI; CARVALHO; DUARTE; DERMATOLOGIA, 2021). No entanto os dados nacionais da psoríase ainda são contestáveis uma vez que a doença não tem notificação compulsória. Apenas casos graves são registrados no sistema público e complementar para a aquisição de imunobiológicos de alto custo.

1.2 IMUNOPATOGENESE DA PSORÍASE

A inflamação persistente que leva à proliferação descontrolada de queratinócitos e diferenciação anormal são características da psoríase (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022; MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022). Em condições normais, as transduções de sinal nas células da pele são bem controladas para manter a homeostase do sistema imunológico para a defesa do hospedeiro e prevenção de distúrbios. No entanto, sob condições patogênicas, citocinas inflamatórias em grande quantidade e respostas imunes em excesso podem ser geradas devido à superativação dessas transduções de sinalização (VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021).

As lesões cutâneas da psoríase são o resultado de interações complexas entre células dendríticas (CD)s, queratinócitos e linfócitos Th1/Th17. Modelos patogênicos recentes de psoríase enfatizaram o papel do eixo IL-23/Th17 (SAGGINI; CHIMENTI; CHIRICOZZI, 2014). A patogênese da psoríase é complexa e não totalmente elucidada. Acredita-se que a ativação excessiva de partes do sistema imunológico adaptativo seja central para a patogênese dessa doença (ARMSTRONG; READ, 2020; BRANISTEANU; COJOCARU; DIACONU; PORUMB *et al.*, 2022). Atualmente, um modelo geralmente aceito para a patogênese da psoríase envolve a desregulação das respostas imunes em dois estágios (TSENG; CHANG; HUANG; HSU *et al.*, 2021; VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021), interpretados pela fase de iniciação e pela fase de manutenção da doença. (VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021) A cascata de citocinas pró-inflamatórias é gerada pela

estimulação das células dendríticas plasmocitóides (pCD)s por complexos de DNA e pelo peptídeo antimicrobiano catelicidina (LL-37), que é liberado pelos queratinócitos lesados (MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022; VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021). As pCDs produzem citocinas como interferon (IFN)- γ , IFN- α , TNF- α , IL-12 e IL-23 para se comunicar com células dendríticas mieloides (mCD)s (TSENG; CHANG; HUANG; HSU *et al.*, 2021).

Outras células, como, queratinócitos, macrófagos e células T *natural killer* (NKT), também contribuem para a ativação de mCDs secretando INF- γ , TNF- α , IL-1- β e IL-6. Ocorre a ativação das mCDs e sua migração para os linfonodos regionais. As mCDs ativadas produzem então TNF- α , IL-12 e IL-23. Essas citocinas então sinalizam às células T CD4⁺ e CD8⁺ para serem submetidas à expansão clonal e produzirem IL-17 e IL-22 (2). A IL-12 induz a diferenciação de células T para células Th1. A IL-23 é fundamental para a sobrevivência e proliferação das células Th17 e Th22. As células Th1 secretam IFN- γ e TNF- α ; as células Th 22 secretam IL-22; e as células Th 17 secretam IL-17, IL-22 e TNF- α . Entre essas vias, a ativação da via Th17 mediada pela IL-23 é considerada a predominante (ARMSTRONG; READ, 2020).

A combinação de IL-17 e TNF- α pode reunir neutrófilos e criar microabscessos de Munro. Os neutrófilos podem sofrer degranulação e produzir compostos granulares, como elastase de neutrófilos, proteinase 3, LL-37, espécies reativas de oxigênio, α -defensina com características antimicrobianas, lipocalina, entre outros (MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022).

A IL-17, em sinergismo com outras citocinas como TNF- α e IL-22, induzem proliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos, desenvolvendo um fenótipo psoriásico característico (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022; MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022; VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021). Ao mesmo tempo, os queratinócitos ativados também respondem à estimulação secretando uma variedade de citocinas e quimiocinas (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022; VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021), que promovem maior ativação dos linfócitos T e mobilização de outras células inflamatórias, principalmente macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, estimulando assim a formação de inflamação crônica, ou seja, fase de manutenção da doença (VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021). Os queratinócitos também secretam fatores estimuladores de proliferação, como fator

de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento endotelial vascular e EGF de ligação à heparina e outros produtos pró-inflamatórios, como peptídeos antimicrobianos (AMPs), cada um, por sua vez, modulando distintas vias de resposta e levando a uma inflamação cutânea sustentada e amplificada (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022).

A cascata inflamatória acaba promovendo a angiogênese, o que contribui para a migração adicional de células imunes para a lesão psoriásica (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022; VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021). Em última análise, o efeito das citocinas é alcançado ativando vias intracelulares, que atuam na transcrição de genes-chave. Assim, INF- γ , IL-12, IL-22 e IL-23 ativam a via JAK-STAT (Janus Kinases – Transdutor de Sinal e Ativador de Proteínas de Transcrição), enquanto a fosfodiesterase-4 inibe a ação anti-inflamatória da molécula sinalizadora de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico)(Figura 1)(VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021).

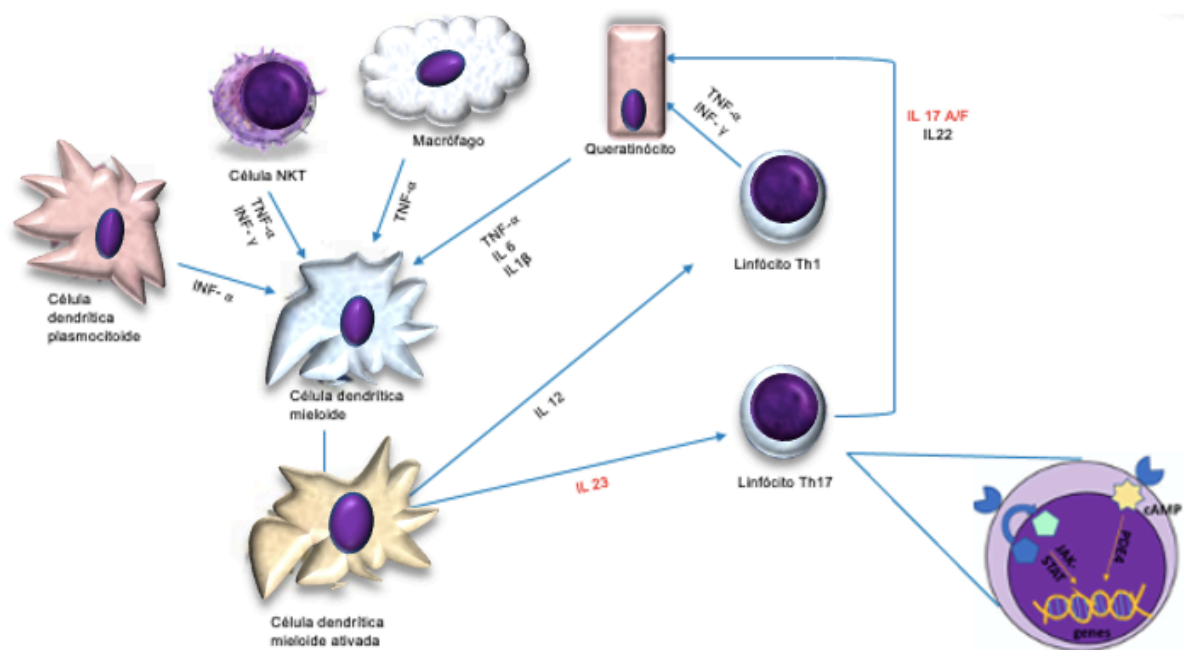


Figura 1- Principais células efetoras e vias de sinalização na imunopatogênese da psoríase. Há uma cascata inflamatória complexa, que é desencadeada por células imunes inatas. Ao mesmo tempo, a doença progride e é mantida por sua interação com células do sistema imune adaptativo. O mecanismo central da doença é o eixo IL-23/Th17, cujas citocinas executoras IL-22 e IL-17A/F levam à proliferação de queratinócitos, produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, AMP e à formação de uma alça de feedback positivo, que mantém o processo inflamatório. As citocinas nas células ativam as vias de sinalização e transcrição (cAMP, JAK-STAT), que aumentam a transcrição de genes mensageiros e citocinas envolvidas na patogênese da doença. Adaptado de Vičić *et al.* (2021).

1.3 PAPEL DAS CITOCINAS NA PSORÍASE

Numerosos mediadores, que estão interligados em distintas vias patogênicas, estão envolvidos na iniciação e manutenção da psoríase. Os conceitos sobre a "principal" citocina do processo inflamatório psoriásico mudaram com o avanço do conhecimento sobre essa doença (VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021).

Enquanto os linfócitos Th1 eram considerados células centrais na patogênese da psoríase, o IFN- γ (eixo IL-12/Th1) encontrado em altas concentrações na pele e no sangue dos pacientes psoriásicos, foi colocado em primeiro plano. Esta citocina é importante para o estágio inicial da psoríase, mas não tem grande efeito na manutenção da doença (VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021). Ela é produzida por linfócitos Th1 e células NK, conseguindo seu efeito ao ativar CDs e estimulando a liberação de moléculas de adesão dos queratinócitos, o que facilita a mobilização de linfócitos T nas placas inflamatórias (MAHIL; CAPON; BARKER, 2016). Já a observação de que a terapia com interferon para hepatite piora a psoríase, confirmou o papel do IFN- α na patogênese da doença. Essa citocina é considerada um iniciador da psoríase, pois medeia a maturação e ativação das mCDs com a consequente liberação de IL-12, IL-15, IL-18 e IL-23. A produção de grandes quantidades desse interferon é característica das formas agudas da doença, especialmente da psoríase eritrodérmica e, embora o seu bloqueio em modelos murinos tenha impedido o desenvolvimento de psoríase, o mesmo efeito não foi alcançado na prática clínica (VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021).

A primeira citocina a ser alvo com sucesso de anticorpos monoclonais com fins terapêuticos na psoríase foi o TNF- α (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022). Ele é produzido por queratinócitos, macrófagos, CDs e linfócitos T e seus níveis e dos seus receptores estão acentuadamente elevados tanto nas lesões cutâneas quanto no soro de pacientes psoriásicos (ARICAN; ARAL; SASMAZ; CIRAGIL, 2005).

O TNF- α atua como principal mediador durante a fase de iniciação da psoríase e pode sustentar a doença a longo prazo. Interpõe cascatas inflamatórias, promove

crescimento celular, neovascularização e apoptose e regula a agregação de outras células imunes ao local das lesões (MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022).

O principal efeito do TNF- α na psoríase é estimular a produção de IL-23 pelas CD_s. Os anti-TNF- α , bloqueiam sua ação prejudicando a interação de CD_s e linfócitos T, ou seja, impedindo a síntese de IL-23, portanto, seu efeito clínico está mais associado à supressão do eixo IL-23/Th17 (VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK et al., 2021).

A estrutura da IL-23 possui duas subunidades principais, que são a p19 e a p40, específicas da IL-23 e IL-12/IL-23, respectivamente (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022; MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022). A IL-23 é produzida principalmente por CD_s e macrófagos, enquanto seus receptores (IL-23R) são comumente expressos em células T, células NK, neutrófilos, macrófagos e mastócitos. A formação do complexo IL-23/IL-23R pode induzir células T Th17, Th22, CD4⁺, CD8⁺ e $\gamma\delta$ a produzir citocinas pró-inflamatórias, como IL-17 e IL-22, que desempenham papéis nas vias inflamatórias e na neovascularização. Se a IL-17A estiver ausente no evento, a IL-23 estimulará os queratinócitos, tornando-os hiperproliferativos. Outros mecanismos da IL-23 incluem o desencadeamento da proliferação de macrófagos para gerar mais TNF- α e a amplificação da expressão de IL-23R para formar uma alça autoamplificadora. Portanto, a IL-23 desempenha um papel significativo na patogênese da psoríase desde o início precoce até seus mecanismos de manutenção. O uso de biológicos na inibição desta citocina na psoríase tem sido bem sucedido, apresentando resultados promissores (MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022). Igualmente importante é o papel desempenhado pela IL-12, que apresenta aumento dos níveis de RNA mensageiro (RNAm) da IL12p40 em lesões psoriásicas (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022).

Conhecimentos mais atuais sustentam que a base da imunopatogênese da psoríase consiste no eixo IL-23/Th17, onde a IL-23 afeta a diferenciação e ativação de linfócitos Th17, que ao secretarem IL-17 exercem seus efeitos sobre os queratinócitos e criam um fenótipo específico da doença (SCHÖN, 2019).

A IL-17A, citocina mais importante da família das citocinas Th17, com a maior atividade biológica pró-inflamatória, é a citocina efetora chave que medeia a patogênese da psoríase e tem se mostrado crucial para sustentar a inflamação em placas psoriásicas. As principais contribuições desta citocina central na patogênese da psoríase incluem (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022):

- Recrutamento de neutrófilos para a epiderme acometida, sua sobrevivência e ativação pela indução de quimiocinas específicas para neutrófilos (CXCL-1, -3, -8 (IL-8) ou AMPs) (GIROLOMONI; MROWIETZ; PAUL, 2012).
- Indução da liberação de TNF- α a partir de CDs e macrófagos (GIROLOMONI; MROWIETZ; PAUL, 2012).
- Estimulação da produção de autoantígenos, direta ou indiretamente, induzindo queratinócitos a produzir LL-37 ou fator estimulador de melanócitos-alfa (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022).
- *Upregulation* de AMPs (β -defensina, S100A7, S100A8, S100A9) que fornecem nicho pró-inflamatório (CHHABRA; DOGRA; SHARMA; RAYCHAUDHURI *et al.*, 2022).
- *Downregulation* da expressão de filagrina em queratinócitos, rompendo assim a barreira cutânea (GIROLOMONI; MROWIETZ; PAUL, 2012)
- Recrutamento de células T CCR6+, isto é, células Th17 patogênicas adicionais (células Th17, Tc17, $\gamma\delta$ T) e mCDs maduras, regulando a produção de CCL20 a partir de queratinócitos (GIROLOMONI; MROWIETZ; PAUL, 2012).

As células T das lesões psoriásicas produzem grandes quantidades de IL-17A quando ativadas *ex vivo*; entretanto, células T de pele não produzem IL-17A com os mesmos estímulos. Mais recentemente, os bloqueadores da IL-17A demonstraram ter eficácia rápida e elevada em ensaios clínicos, enfatizando ainda mais o papel patogênico da sinalização da IL-17A na psoríase (MAHIL; CAPON; BARKER, 2016).

Outra citocina estudada na patogênese da psoríase é a IL-22, cuja produção pelas células Th22 e Th17 é induzida pela IL-23 e está envolvida em múltiplos efeitos sobre os queratinócitos, incluindo hiperproliferação, diferenciação, migração e produção de citocinas pró-inflamatórias e AMPs (MAHIL; CAPON; BARKER, 2016). Além do sinergismo pró-inflamatório com IL-17 e TNF- α , a IL-22 interage com o IFN- α , que aumenta a expressão de seu receptor (IL-22R) nos queratinócitos. O papel dessa citocina na psoríase tem sido confirmado pelo aumento de sua expressão na pele e circulação lesional, o que se correlaciona com a gravidade da doença (VIČIĆ; KAŠTELAN; BRAJAC; SOTOŠEK *et al.*, 2021). No entanto, resultados negativos de estudos genéticos e clínicos sugerem que a IL-22 pode não ser crucial para a patogênese da psoríase como havia sido inicialmente antecipado por estudos imunológicos anteriores (MAHIL; CAPON; BARKER, 2016).

A IL-6, uma citocina pleiotrópica (HUNTER; JONES, 2017; MURAMATSU; KUBO; NISHIDA; MORITA, 2017), está associada à patogênese da psoríase e é um mediador chave da inflamação cutânea impulsionada pela IL-23/Th17 (MURAMATSU; KUBO; NISHIDA; MORITA, 2017). Essa citocina atua como uma citocina pró-inflamatória nas células T, promovendo a diferenciação Th17 e para que as células endoteliais expressem suas proteínas de adesão (MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022), além de inibir a diferenciação de células T reguladoras (MURAMATSU; KUBO; NISHIDA; MORITA, 2017). Ela também pode estimular a proliferação de queratinócitos, CDs e macrófagos e, portanto, aumentar a produção de outras citocinas (MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022).

A IL-6 é uma das citocinas mais intensamente elevadas pelas CDs, células Th17 e até queratinócitos na psoríase, uma vez que desempenha um papel importante na mediação da inflamação. Ela também pode ser o alvo selecionado, uma vez que se envolve em algumas vias cruzadas com o eixo IL-23/Th17, que se acredita ter um papel substancial na inflamação psoriásica (MOHD NOOR; AZLAN; MOHD REDZWAN, 2022).

Níveis elevados de IL-6 são observados em lesões cutâneas psoriásicas e os níveis séricos dessa citocina são mais elevados em pacientes psoriásicos em comparação com pessoas saudáveis, além de diminuir após o tratamento com

metotrexato, fototerápicos e esteroides tópicos (MURAMATSU; KUBO; NISHIDA; MORITA, 2017).

1.4 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DA PSORÍASE

A psoríase é uma doença inflamatória crônica multisistêmica que, apesar da apresentação clássica ser a cutânea, até 30% dos pacientes com psoríase podem desenvolver artrite psoriásica. A psoríase moderada a grave também está associada a um risco aumentado de síndrome metabólica e doença cardiovascular (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).

O diagnóstico da psoríase é clínico, necessitando eventualmente de biópsia de pele para confirmação em casos atípicos ou de dúvida diagnóstica. As características clínicas da psoríase diferem dependendo da sua variante. Enquanto uma variante normalmente predomina em um indivíduo, diferentes variantes podem coexistir em uma pessoa em qualquer ponto no tempo. Em geral, compartilham 3 características clínicas principais: eritema, espessamento e descamação (ARMSTRONG; READ, 2020).

1.4.1 Psoríase em placas (vulgar)

O diagnóstico é clínico na maioria dos casos de psoríase cutânea, onde mais de 80% dos pacientes apresenta a forma em placas (RACHAKONDA; SCHUPP; ARMSTRONG, 2014), tipicamente caracterizada por pápulas e placas eritematosas e descamativas, simétricas e bem demarcadas em qualquer local da pele, mas principalmente em superfícies extensoras, como joelhos e cotovelos (ARMSTRONG; READ, 2020; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021). As lesões começam como pápulas eritematosas que gradualmente se ampliam e coalescem formando placas (NALDI; GAMBINI, 2007; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021) (Figura 2).

As placas podem apresentar espessura variável, geralmente bem demarcadas, descamativas e infiltradas. Seus formatos são variáveis e podem atingir vários centímetros. A quantidade de descamação também pode variar, com as escamas podendo assumir aspecto rupiíode (psoríase ostrácea) (NALDI; GAMBINI, 2007). O eritema varia entre cores do róseo ao violáceo, sendo mais escuro em fototipos maiores e nos membros inferiores. Pode haver área hipocrômica ao redor das lesões (halo de Woronoff). No couro cabeludo, estas placas variam de placas eritematosas e descamativas leves intermitentes a todo o couro cabeludo (Figura 3), geralmente além da linha de implantação capilar (MEIER; SHETH, 2009; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021) (Figura 4), dando a aparência de cabelos agrupados (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).



Figura 2 - Placas eritematosas e descamativas da psoríase vulgar



Figura 3 - Placas eritematosas e descamativas no couro cabeludo



Figura 4 – Placas eritematosas e descamativas ultrapassando a linha de implantação capilar

Outras regiões comumente comprometidas são região lombosacra, umbilical, palmas e plantas. O fenômeno de Koebner (isomórfico), que envolve surgimento de lesões em sítios de trauma, pode justificar o acometimento preferencial de áreas de maior atrito, como regiões extensoras (ARMSTRONG; READ, 2020).

As lesões costumam ser estáveis ao longo do tempo. À medida que as placas regredem, muitas vezes se inicia um clareamento central, com uma borda de atividade

marginal persistente, o que confere uma aparência anular ou policíclica (NALDI; GAMBINI, 2007).

A maioria das lesões é coberta por descamação branca prateada, seca, facilmente desprendida (sinal da vela) por meio de raspagem suave da superfície da lesão (curetagem de Brocq), sendo um sinal da paraqueratose e hiperqueratose da epiderme. Sangramento puntiforme após destacamento das escamas, onde o fino epitélio suprapapilar é arrancado (GISONDI; BELLINATO; GIROLOMONI, 2020), é conhecido como sinal de Auspitz ou orvalho sangrante, que apesar de não ser específico é clássico da psoríase em placas (ARMSTRONG; READ, 2020; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).

Na maioria dos casos, o quadro é característico e o diagnóstico é clínico. No entanto, existem situações que se assemelham a outras doenças eritematodescamativas (GISONDI; BELLINATO; GIROLOMONI, 2020; NALDI; GAMBINI, 2007) (Quadro 1).

O prurido é relatado (ARMSTRONG; READ, 2020) em mais de 80% dos casos. Pode acometer qualquer região do corpo e piora à noite. Outros fatores como calor, estresse, sudorese e pele seca podem piorar esse sintoma (AMATYA; WENNERSTEN; NORDLIND, 2008; YOSIPOVITCH; GOON; WEE; CHAN *et al.*, 2000).

Quadro 1 - Diagnósticos diferenciais da psoríase em placas

Eczema atópico
Eczema numular
Eczema seborreico
Micose fungoide
Pitiríase rubra pilar
Pitiríase rósea de Gilbert
Lupus cutâneo subagudo
Linfoma cutâneo de células T
Sífilis secundária
Tinea corporis
Doença de Bowen
Doença de Paget
Líquen plano

Fonte: adaptado de Naldi, 2007; Gisondi, 2020

A dermatoscopia evidencia sinais que podem auxiliar no diagnóstico, com observação das características das escamas, dos vasos e do fundo da lesão. Outra indicação dessa ferramenta é complementar a avaliação da resposta ao tratamento (Quadro 2)(ERRICHETTI; STINCO, 2018; GOLIŃSKA; SAR-POMIAN; RUDNICKA, 2019; LALLAS; ARGENZIANO; ZALAUDEK; APALLA *et al.*, 2016; LALLAS; KYRGIDIS; TZELLOS; APALLA *et al.*, 2012; VÁZQUEZ-LÓPEZ; MANJÓN-HACES; MALDONADO-SERAL; RAYA-AGUADO *et al.*, 2003).

Quadro 2 – Dermatoscopia da psoríase

ESCAMAS
Branças
Dispostas difusamente ou no centro da placa
VASOS
Puntiformes (red dots) ou glóbulos homogêneos
Distribuição regular ou em anéis
Linhas vermelhas – podem surgir após uso excessivo de corticoides
FUNDO
Vermelho claro ou opaco
Pontos purpúricos ou hemorrágicos – após uso de imunobiológicos

Fonte: adaptado de Lallas, 2016; Vázquez-López, 2003; Golińska, 2019

Os achados histopatológicos na lesão ativa não são patognomônicos, mas incluem acantose regular, paraqueratose, agranulose, papilas dérmicas alongadas, com capilares dilatados e tortuosos, além de infiltrado predominante de linfócitos, na derme papilar (FERRELI; PINNA; PILLONI; TOMASINI *et al.*, 2018).

Quando atingem a camada espinhosa, os neutrófilos podem formar as pústulas espongiiformes de Kogoj, e na camada córnea, os microabscessos de Munro (BOEHNCKE; SCHÖN, 2015). No entanto, estes achados variam de acordo com vários fatores como o tipo, a duração da doença, o local da realização do exame e com o tratamento (DE RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004; FERRELI; PINNA; PILLONI; TOMASINI *et al.*, 2018).

1.4.2 Psoríase gutata

A psoríase gutata é mais comum em crianças e adolescentes do que em adultos (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021). Os pacientes se apresentam classicamente com numerosas pápulas e placas escamosas e pequenas "semelhantes a gotas" (ARMSTRONG; READ, 2020; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021) (Figura 5). O prurido é de vários níveis de intensidade (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021). Aproximadamente 66% da psoríase gutata de início recente é precedida por uma infecção do trato respiratório superior, como a infecção estreptocócica. História familiar de psoríase ou eventos estressantes agudos também são fatores de risco relatados (NALDI; GAMBINI, 2007), e a maioria desses casos se resolve espontaneamente em semanas a meses, mas pode se tornar crônica em placas mais tarde na vida (ARMSTRONG; READ, 2020; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).



Figura 5 - Numerosas pápulas e placas pequenas e descamativas da psoríase gutata.

1.4.3 Psoríase ungueal

Anormalidades ungueais como característica clínica importante é relatada por cerca de 20% dos pacientes com psoríase (NALDI; GAMBINI, 2007). Essa forma se

apresenta principalmente com *pitting* ungueal (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021). As características clínicas associadas à matriz ungueal envolvem corrosão ungueal, manchas vermelhas na lúnula e leuconíquia. Os sintomas associados ao leito ungueal envolvem hiperqueratose subungueal, onicólise, hemorragia em estilhaços, manchas de óleo ou salmão (Figura 6), *etc.* A psoríase ungueal também é conhecida por ser um importante preditor para a artrite psoriásica (BAKSHI; NAGPAL; SINGH; DHINGRA *et al.*, 2020; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).

Em crianças, afeta cerca de 40% dos pacientes e tem igual prevalência em ambos os sexos (BAKSHI; NAGPAL; SINGH; DHINGRA *et al.*, 2020). Estima-se que 50% dos pacientes apresentem psoríase ungueal no momento do diagnóstico da psoríase, o que contribui para uma maior sobrecarga social e piora a qualidade de vida desses pacientes (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).



Figura 6 - Mancha salmão

1.4.4 Psoríase pustulosa

A psoríase pustulosa é caracterizada por pústulas brancas estéreis, em distribuição generalizada ou localizada e pode ser desencadeada por fatores como redução rápida de esteroides, hipocalcemia, gestação, infecção (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021) ou ocorrer na ausência de fatores desencadeantes (BACHELEZ, 2020). A apresentação típica é uma erupção de pústulas superficiais com base eritematosa. A psoríase pustulosa é dividida em psoríase pustulosa generalizada (PPG) e psoríase pustulosa localizada. A psoríase pustulosa localizada inclui pustulose palmoplantar (PPP) e acrodermatite contínua de Hallopeau (ACH) (ARMSTRONG; READ, 2020; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).

A PPG é uma dermatose pustulosa rara, geralmente associada a sintomas sistêmicos, como anorexia e náuseas, podendo levar ao óbito nos casos mais graves (BACHELEZ, 2020; LY; BECK; SMITH; THIBODEAUX *et al.*, 2019). Clinicamente, apresenta-se como um quadro pustuloso eruptivo, com rápida disseminação e evolução em surtos (ROMITI; MARAGNO; ARNONE; TAKAHASHI, 2009; ZHOU; GEORGAKOPOULOS; IGHANI; YEUNG, 2018). As pústulas podem coalescer formando “lagos de pus” (NALDI; GAMBINI, 2007). Podem ocorrer sintomas sistêmicos como queda do estado geral, febre alta, além de mialgia, poliartralgia e artrite (ZHOU; GEORGAKOPOULOS; IGHANI; YEUNG, 2018). A remissão dos episódios agudos pode deixar o paciente em estado eritrodérmico ou lesões de psoríase em placas podem se sobrepor (NALDI; GAMBINI, 2007).

A psoríase pustulosa generalizada pode aparecer raramente durante a gestação, sendo chamada de impetigo herpetiforme (NALDI; GAMBINI, 2007).

O diagnóstico é clínico e seus principais diagnósticos diferenciais são pustulose exantemática generalizada aguda, pênfigo por IgA e pustulose subcórnea (ROMITI; MARAGNO; ARNONE; TAKAHASHI, 2009).

A PPP é uma doença inflamatória rara, crônica e recorrente que acomete as palmas das mãos e/ou plantas dos pés com pústulas estéreis (Figura 7), simetricamente distribuídas, em erupção, que aparecem em um fundo eritemato-

escamoso. As pústulas são mais prováveis de ocorrer na parte média e interna das palmas das mãos e/ou plantas dos pés e podem se estender até a região dorsal das mãos e dos dedos das mãos (ou pés e dedos dos pés). Pode persistir por anos e geralmente ser resistente ao tratamento, com períodos de remissão parcial ou total interrompidos por exacerbações recorrentes. As unhas são frequentemente afetadas, apresentando-se com *pittings*, sulcos laterais, cristas longitudinais, entre outras alterações (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).



Figura 7 – Psoríase plantar com pústulas estéreis sobre área eritematosa e descamativa.

A ACH é uma pustulose crônica, rara, estéril e macroscopicamente visível que afeta os dedos (NALDI; GAMBINI, 2007; NAVARINI; BURDEN; CAPON; MROWIETZ *et al.*, 2017). Essa variante manifesta-se com pústulas e eritema subjacente na ponta de um dedo, por vezes no dedo do pé (SMITH; LY; THIBODEAUX; BHUTANI *et al.*, 2019).

As unhas estão sempre envolvidas na ACH e se não houver envolvimento ungueal, diagnósticos alternativos, como PPP, devem ser considerados (NAVARINI; BURDEN; CAPON; MROWIETZ *et al.*, 2017). Pústulas também podem estar presentes no leito ungueal e na matriz ungueal, onde frequentemente estão associadas com onicodistrofia e até mesmo anoníquia dos dedos envolvidos. Com o tempo, os pacientes podem desenvolver osteólise da falange distal acometida (NALDI; GAMBINI, 2007). Quando o tratamento é mal sucedido, complicações graves podem aparecer e reduzir ainda mais a qualidade de vida desses pacientes (SMITH; LY; THIBODEAUX; BHUTANI *et al.*, 2019; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).

1.4.5 Psoríase genital e invertida

A psoríase é uma das dermatoses mais frequentes que acometem os órgãos genitais. Cerca de 60% dos adultos com psoríase desenvolvem lesões na área genital, pelo menos uma vez. Na presença de psoríase invertida, a prevalência de psoríase genital (PG) se eleva para quase 80% (CIOCON; HORN; KIMBALL, 2008; MAATY; GOMAA; MOHAMMED; YOUSSEF *et al.*, 2013; SARASWAT; GARG; MISHRA; GARG, 2014). Indivíduos que apresentam apenas PG representam 2% a 5% daqueles com psoríase e ela pode aparecer em todas as idades (SCHIELEIN; TIZEK; SCHUSTER; ZIEHFREUND *et al.*, 2020; YANG; BECK; SANCHEZ; KOO *et al.*, 2018).

A PG envolve a psoríase dos glúteos, perianal, vulvar, de grandes lábios, vaginal, perineal, peniana, escrotal e pubiana. Trauma, medicamentos, infecções podem piorar o quadro (SARASWAT; GARG; MISHRA; GARG, 2014).

Nas mulheres, regiões com pelos, como monte pubiano e grandes lábios, são frequentemente afetadas, poupando os pequenos lábios. A psoríase vulvar requer diagnóstico diferencial com dermatite atópica ou de contato, líquen escleroso, líquen plano e lesões vulvares pré-malignas. Nos homens, tanto a glândula quanto a diáfrise peniana podem estar envolvidas, apresentando-se com placas eritematosas bem delimitadas. Balanite irritativa, balanite de Zoon, eritroplasia de Queyrat, ou Paget extramamário podem fazer diagnóstico diferencial com a psoríase genital (GISONDI; BELLINATO; GIROLOMONI, 2020).

No sulco interglúteo, (MAATY; GOMAA; MOHAMMED; YOUSSEF *et al.*, 2013) as lesões se assemelham as das demais áreas genitais, podendo atingir proporções variáveis. Pode haver acometimento perianal e há queixa de intenso prurido, relatado por até 86% dos pacientes; 50% dos pacientes também referem dor e ardor (SARASWAT; GARG; MISHRA; GARG, 2014).

Pacientes com lesões em área genital experimentam pior qualidade de vida do que pacientes com psoríase em outras áreas, principalmente no que se refere a prurido, função e sofrimento sexuais, receio e recusa de relacionamentos íntimos, constrangimento e depressão (MEEUWIS; DE HULLU; MASSUGER; VAN DE

KERKHOF *et al.*, 2011; MEEUWIS; POTTS BLEAKMAN; VAN DE KERKHOF; DUTRONC *et al.*, 2018).

A psoríase invertida (PI) ou flexural é caracterizada por placas brilhantes, lisas, bem definidas, de coloração rosa a vermelha, que geralmente não descamam por causa da umidade na dobra. Os locais mais acometidos incluem axilas, região inframamária (Figura 8), virilha e sulco interglúteo (GISONDI; BELLINATO; GIROLOMONI, 2020; MEEUWIS; DE HULLU; MASSUGER; VAN DE KERKHOF *et al.*, 2011; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021). A psoríase flexural é mais rara que a psoríase em placas e estima-se que afete 3 a 36% dos pacientes (GISONDI; BELLINATO; GIROLOMONI, 2020). É comum que pacientes com PI tenham tipicamente lesões de psoríase em placas localizadas em outras áreas do corpo (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).



Figura 8 - Psoríase invertida com placas eritematosas na região inframamária.

1.4.6 Psoríase eritrodérmica

A psoríase eritrodérmica (PE) é uma variante incomum e grave da psoríase, que se apresenta com eritema generalizado (geralmente acometendo 80% ou mais da área de superfície corporal), edema, prurido, lesões exsudativas e descamação difusa (Figura 9). Achados adicionais incluem perda de cabelo e onicólise (GISONDI; BELLINATO; GIROLOMONI, 2020).



Figura 9- Eritema difuso da psoríase eritrodérmica

O quadro surge, de forma abrupta ou gradualmente, em pacientes com diagnóstico prévio de outra forma de psoríase, podendo ser desencadeado por queimaduras, infecções, estresse emocional, fototerapia (raro), uso de medicamentos, como anti-inflamatórios não hormonais, betabloqueadores, sais de lítio, antimaláricos,

terbinafina e, principalmente, a suspensão abrupta de corticoides orais ou injetáveis (MUMOLI; VITALE; GAMBACCINI; SABATINI *et al.*, 2014).

A PE é acompanhada por manifestações sistêmicas, como calafrios, febre, desidratação, linfadenopatia, mal-estar gastrointestinal, insuficiência cardíaca, caquexia (MUMOLI; VITALE; GAMBACCINI; SABATINI *et al.*, 2014), anorexia, fadiga, hepatomegalia, esplenomegalia e alterações eletrolíticas (GISONDI; BELLINATO; GIROLOMONI, 2020). O prurido é variável, muitas vezes de moderado a grave. Linfadenopatia generalizada, edema de membros inferiores, taquicardia e hipertermia ou hipotermia podem significar um maior risco à vida (MUMOLI; VITALE; GAMBACCINI; SABATINI *et al.*, 2014). Logo, deve-se avaliar, além do estado geral, os exames complementares. Se ainda houver dúvida quanto a etiologia, realizar biópsia de pele em dois ou três sítios diferentes (ROMITI, 2013).

Embora a psoríase eritrodérmica ocorra em apenas 2% a 3% dos casos de psoríase, ela é tratada como uma emergência dermatológica porque pode estar associada a altas possibilidades de distúrbios hidroeletrólíticos, perdas protéicas, infecções e sepse, que podem ser fatais (ARMSTRONG; READ, 2020; YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021). O curso da PE é longo e fácil de recidivar (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).

1.5 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA PSORÍASE CUTÂNEA

Psoriasis Area and Severity Index (PASI), *body surface area (BSA)* e *Physician's Global Assessment (PGA)* são amplamente utilizados como instrumentos de avaliação da gravidade da psoríase, porém não há um consenso para o uso destes instrumentos (NALDI, 2010; PAUL; GOURRAUD; BRONSARD; PREY *et al.*, 2010; PUZENAT; BRONSARD; PREY; GOURRAUD *et al.*, 2010; SPULS; LECLUSE; POULSEN; BOS *et al.*, 2010). Além dessas, outras ferramentas também são empregadas, como o *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* e o *Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*. O DLQI é um questionário de autoavaliação para paciente com

psoríase, enquanto o NAPSI é um instrumento utilizado para avaliar a gravidade do comprometimento ungueal nos pacientes com psoríase.

1.5.1 PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

No PASI, as placas são analisadas de acordo com três critérios: eritema, infiltração e descamação. A gravidade é dada para cada item através de uma escala de intensidade de 0 a 4. O corpo é dividido em 4 regiões (cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores) e em cada uma das áreas a fração da superfície total acometida é graduada de 0 a 6. Sendo assim, a área afetada e as características das lesões são analisadas através de uma fórmula que resulta em um *score* que varia de 0 a 72 pontos (Quadros 3 e 4). O PASI é o índice mais utilizado nos ensaios clínicos, porém têm recebido algumas críticas, por possuir uma escala não linear, além de ser longo e complexo (JRC; AR; LMZ; OH *et al.*, 2010).

Quadro 3 - Índice de gravidade e extensão das lesões psoriáticas utilizadas para cálculo do PASI

Extensão	Índice de gravidade (soma dos escores de eritema, infiltração e descamação)		
	0 (ausente)		
1 (abaixo de 10%)	Eritema	Infiltração	Descamação
2 (10%-30%)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
3 (30%-50%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
4 (50%-70%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
5 (70%-90%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
6 (acima de 90%)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)

Fonte: adaptado de Feldman SR e Krueger GG, 2005 (FELDMAN; KRUEGER, 2005)

Quadro 4 - Cálculo do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)

Região	Porcentagem da superfície corporal (PSC)	Extensão (E)	Índice de gravidade (IG)	Índice de PASI da região PSC x E x IG
Cabeça	0,1			
Tronco	0,2			
Membros superiores	0,3			
Membros inferiores	0,4			
PASI TOTAL (Soma dos PASI das regiões)				

Fonte: adaptado de Feldman SR e Krueger GG, 2005 (FELDMAN; KRUEGER, 2005)

1.5.2 BSA (*Body Surface Area*)

A “regra dos nove” é a mais frequentemente utilizada (Quadro 5) para avaliar o BSA. Também pode ser realizada de acordo com o número de áreas de “palmas das mãos” acometidas nos pacientes, assumindo que uma “palma de mão” reflete 1% do BSA. Vários estudos demonstraram que pacientes e médicos superestimam a área afetada, principalmente em casos mais leves. Outra crítica a esse instrumento refere-se ao índice não considerar a intensidade clínica das lesões (PUZENAT; BRONSARD; PREY; GOURRAUD *et al.*, 2010; SPULS; LECLUSE; POULSEN; BOS *et al.*, 2010)

Quadro 5 – Estimativa da área de superfície corporal envolvida (“Regra dos nove”)

Regra dos nove	Regra dos nove “modificada”
Cabeça – 9%	Cabeça – 3%
Parte anterior do tronco	Couro cabeludo - 6%
<i>Superior</i> – 9%	Parte anterior do tronco – 14%
<i>Inferior</i> – 9%	Parte posterior do tronco – 16%
Parte posterior do tronco	Genitália – 1%
<i>Superior</i> – 9%	Pernas – 16% cada
<i>Inferior</i> – 9%	Dorso dos pés – 2% cada
Pernas – 18% cada	Plantas - 2% cada
Braços – 18% cada	Braços – 7% cada
Genitália – 1%	Dorso das mãos – 1,5% cada
	Palmas – 1,5% cada
Total 100%	Total 100%

Fonte: adaptado do Consenso Brasileiro de Psoríase, 2020

1.5.3 PGA (*Physician's Global Assessment*)

É escala de números ordinais, que identificam globalmente uma psoríase “sem lesão” até um quadro muito grave, avaliada pelo médico. Considera eritema, infiltração e descamação com pontuações que vão de zero = sem lesão; 1 = quase sem lesão; 2 = leve; 3 = leve a moderado; 4 = moderado; 5 = moderado a grave; 6 = grave (ARNONE; TAKAHASHI; CARVALHO; BERNARDO *et al.*, 2019).

Nesta ferramenta analisa-se a intensidade/gravidade das lesões individualmente, mas a área corporal afetada não é mensurada (SPULS; LECLUSE; POULSEN; BOS *et al.*, 2010). Apesar de ser um método simples, rápido e de fácil aplicabilidade, a alta subjetividade da avaliação médica pode gerar uma alta variabilidade de avaliações e prejudicar sua reprodutibilidade. Outra desvantagem consiste na não identificação de pequenas mudanças (FELDMAN; KRUEGER, 2005).

1.5.4 DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

Este instrumento é o mais utilizado para medir a qualidade de vida nos grandes estudos clínicos sobre psoríase. Foi desenvolvido por Finlay e Khan (1994) e é constituído por dez questões relacionadas às experiências vivenciadas pelo paciente, na semana precedente à aplicação do questionário. Pode ser utilizado para diversas enfermidades dermatológicas, antes e após o tratamento. O escore final pode variar de zero a 30, e quanto maior o valor, maior é o impacto de ordem psicológica, social, escolar ou profissional da doença no paciente (BELLINATO; GISONDI; FASSIO; GIROLOMONI, 2023).

A avaliação do impacto da psoríase na qualidade de vida do paciente pode auxiliar nas tomadas de decisão, como, na introdução ou não de medicamentos de alto custo ou de alto risco, na troca ou suspensão de determinados tratamentos.

1.5.5 NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*)

Atualmente, o score mais utilizado para avaliação de gravidade do comprometimento ungueal é o NAPSI. De acordo com esse método, cada unha é dividida em quatro quadrantes e quaisquer alterações na placa ungueal ou no leito encontradas são contabilizadas, gerando um escore que varia de 0 a 80, se as unhas das mãos são consideradas, e de 0 a 160, se as unhas dos pés forem incluídas. Quando NAPSI <20, a psoríase ungueal é considerada leve. (MUKAI; POFFO; WERNER; BRENNER *et al.*, 2012).

1.6 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA PSORÍASE CUTÂNEA

Embora vários índices de gravidade da psoríase estejam disponíveis, nenhum é isento de críticas, possui validação inquestionável ou pode ser fielmente aplicado a todas as situações dessa doença. O conhecimento das deficiências e vantagens de cada instrumento permite escolher o mais apropriado a cada situação proposta. A avaliação da gravidade da psoríase tem sido tipicamente classificada de uma forma dicotômica que envolve formas leves e moderadas-graves. A distinção entre as duas formas é baseada em vários métodos, dentre os quais a "regra dos 10" é uma das mais aceitas, provavelmente devido à sua simplicidade e facilidade de aplicação. De acordo com essa regra, os pacientes são considerados como apresentando psoríase leve quando demonstrarem valores de PASI, BSA e DLQI abaixo de 10, enquanto aqueles com valores acima de 10 em qualquer uma dessas escalas seriam considerados como psoríase moderada a grave. Essa classificação apresenta algumas desvantagens porque se baseia em escalas subjetivas projetadas para evitar o subtratamento em casos de baixo PASI, ao mesmo tempo em que envolve áreas específicas como a palmoplantar ou facial, gerando assim uma carga de doença grave. Por outro lado, pacientes com psoríase moderada-grave serão alvo de tratamento sistêmico (SALGADO-BOQUETE; CARRASCOSA; LLAMAS-VELASCO; RUIZ-VILLAVARDE *et al.*, 2021).

Embora essa classificação dicotômica da gravidade da psoríase tenha sido bem estabelecida, propostas para uma nova classificação de formas moderadas surgiram nos últimos anos, na tentativa de distinguir melhor essa categoria das formas de psoríase grave e leve. No entanto, atualmente não há consenso sobre a classificação da psoríase moderada, apesar de existirem várias propostas publicadas na literatura científica (SALGADO-BOQUETE; CARRASCOSA; LLAMAS-VELASCO; RUIZ-VILLAVERDE *et al.*, 2021).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase (PCDT) do Ministério da Saúde (2020) utiliza os seguintes critérios para a classificação de gravidade da psoríase cutânea (FINLAY, 2005):

Leve com qualquer forma de apresentação clínica definida por um dos seguintes critérios :

- PASI igual ou inferior a 10;
- acometimento igual ou inferior a 10% da superfície corporal;
- DLQI igual ou inferior a 10.

Moderada a grave definida por um dos seguintes critérios:

- *escore* PASI superior a 10;
- acometimento superior a 10% da superfície corporal;
- DLQI superior a 10;
- psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal (onicólise ou onicodistrofia em ao menos duas unhas);
- psoríase palmo-plantar resistente a tratamentos tópicos de uso padrão, como corticosteroides de alta potência, análogo da vitamina D e queratolíticos (ácido salicílico a 5%) com uso contínuo por 3 meses;
- psoríase que acomete outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistentes a medicamentos tópicos, tais como corticosteroides e análogos da vitamina D e fototerapia com uso contínuo por 3 meses.

As classificações de gravidade da psoríase cutânea são importantes para que os médicos não apenas tomem decisões de tratamento, mas também identifiquem critérios de elegibilidade para estudos clínicos (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021).

1.7 TRATAMENTO DA PSORÍASE MODERADA A GRAVE

A revolução no desenvolvimento de novos medicamentos biológicos e pequenas moléculas é apoiada por ensaios clínicos de alta qualidade (ARMSTRONG; PUIG; JOSHI; SKUP *et al.*, 2020; SBIDIAN; CHAIMANI; GARCIA-DOVAL; DONEY *et al.*, 2022). A necessidade de dados adicionais direcionados à farmacovigilância de imunossupressores e biológicos para o tratamento da psoríase está sendo constantemente enfatizada (CHEN; HUANG; YANG; LAI *et al.*, 2020; SCHMITT-EGENOLF, 2006), mas o número de registros ativos para monitorar eventos adversos ainda é insuficiente (EISSING; RUSTENBACH; KRENSEL; ZANDER *et al.*, 2016).

O Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável pela prestação de cuidados de saúde e assistência farmacêutica a mais de 200 milhões de pessoas. Portanto, o SUS brasileiro constitui um cenário privilegiado para a farmacovigilância.

Para os pacientes com psoríase moderada a grave, além dos tópicos, devem-se acrescentar tratamentos sistêmicos. As opções disponíveis são fototerapia, metotrexato (MTX), acitretina, ciclosporina (CsA) e os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe (BRASIL, 2020)

1.7.1 Tópicos

1.7.1.1 Emolientes

Melhoram a função de barreira da pele, fissuras e prurido e devem ser utilizados para todos os pacientes (JACOBI; MAYER; AUGUSTIN, 2015).

1.7.1.2 Corticoides tópicos

Os corticoides tópicos possuem ação antiproliferativa, imunossupressora, antipruriginosa, anti-inflamatória e vasoconstritora (ARMSTRONG; READ, 2020; MENTER; KORMAN; ELMETS; FELDMAN; GELFAND; GORDON; GOTTLIEB; KOO; LEBWOHL; LIM; VAN VOORHEES; BEUTNER; BHUSHAN *et al.*, 2009) e são as medicações tópicas mais utilizadas no tratamento da psoríase (WITMAN, 2001).

O propionato de clobetasol e o dipropionato de betametasona são os mais utilizados, por período de duas a quatro semanas ou de forma intermitente, para diminuir os efeitos adversos (PAYNE; HABET; PONA; FELDMAN, 2019). Estes podem ser atrofia da pele, estrias, telangiectasias (CHAT; KEARNS; UPPAL; HAN *et al.*, 2022), acne, dermatite de contato, ardência e queimação local. Também podem ocorrer taquifilaxia (MENTER; KORMAN; ELMETS; FELDMAN; GELFAND; GORDON; GOTTLIEB; KOO; LEBWOHL; LIM; VAN VOORHEES; BEUTNER; BHUSHAN *et al.*, 2009) e rebote, inclusive com aparecimento da forma pustulosa da psoríase pela retirada abrupta do corticosteroide tópico (YAN; CHEN; YE; CHEN *et al.*, 2021). A aplicação em extensas superfícies pode levar a absorção sistêmica (STEIN GOLD; KIRCIK; PARISER, 2019).

1.7.1.3 Ceratolíticos

Os mais usados são a ureia e o ácido salicílico. A primeira pode aumentar a penetração de corticoides, reduzir a perda de água transepidermica e intensificar a hidratação cutânea (PAN; HEINECKE; BERNARDO; TSUI *et al.*, 2013). O ácido salicílico pode ser aplicado em áreas de pele mais espessa, como palmas, plantas e couro cabeludo, evitando genitais, mucosas e olhos (TORSEKAR; GAUTAM, 2017). Porém, seu uso é limitado pelo risco de salicilismo, que ocorre após tratamentos prolongados em grandes áreas do corpo (MENTER; KORMAN; ELMETS; FELDMAN; GELFAND; GORDON; GOTTLIEB; KOO; LEBWOHL; LIM; VAN VOORHEES; BEUTNER; BHUSHAN *et al.*, 2009).

1.7.1.4 Análogos da Vitamina D

Provocam o estímulo à diferenciação dos queratinócitos, inibição da proliferação epidérmica e a alteração da resposta imune (WOLLINA; TIRANT; VOJVODIC; LOTTI, 2019). O calcipotriol, análogo sintético da vitamina D, tem atividade antipsoriásica com início de efeito entre seis a oito semanas, tendo uma eficácia equivalente a dos corticoides de média e alta potência, sem os efeitos adversos desses. Muitos estudos investigaram a eficácia da terapia combinada de análogos da vitamina D e tratamentos sistêmicos para psoríase grave. Por exemplo, a terapia combinada do calcipotriol com metotrexato ou calcipotriol e acitretina são tratamentos efetivos com nível A de recomendação (CHAT; KEARNS; UPPAL; HAN *et al.*, 2022).

1.7.1.5 Imunomoduladores tópicos

São inibidores tópicos da calcineurina e bloqueiam a ativação das células T, inibindo a síntese de IL-2 e IFN- γ (ARMSTRONG; READ, 2020). Seu uso é off label na psoríase. Há duas preparações tópicas: tacrolimo (em pomada a 0,03% e 0,1% - aprovado para maiores de dois e dezesseis anos de idade, respectivamente) e pimecrolimo (CHAT; KEARNS; UPPAL; HAN *et al.*, 2022) (em creme a 1% - aprovado para maiores de três meses de idade) (TORSEKAR; GAUTAM, 2017).

O tacrolimo é especialmente eficaz para áreas faciais, genitais e intertriginosas, sem o efeito adverso da atrofia cutânea associada ao uso prolongado. Os efeitos adversos mais comuns incluem irritação da pele e prurido (CHAT; KEARNS; UPPAL; HAN *et al.*, 2022), especialmente em lesões altamente inflamadas (MEEUWIS; POTTS BLEAKMAN; VAN DE KERKHOF; DUTRONC *et al.*, 2018), mas isso pode ser reduzido pelo tratamento primeiro com corticosteroides tópicos antes da transição para inibidores tópicos da calcineurina (ARMSTRONG; READ, 2020).

1.7.1.6 Coaltar e antralina

O coaltar é um derivado do alcatrão e a partir de sua destilação e emulsificação em polissorbato 80, produz o LCD (liquor carbonis detergens), que apresenta melhor aceitação. Seu mecanismo de ação ainda é desconhecido, mas acredita-se que diminua a proliferação dos queratinócitos, efeito esse intensificado pela associação com a radiação ultravioleta B (UVB) (método de Goeckerman) (R, 2013; ROMITI, 2013).

As formulações variam de 1 a 5% e devem ser aplicadas nas lesões, deixando o maior tempo possível. A radiação UVB é aplicada em doses crescentes, diariamente ou em dias alternados, sem retirada do produto. A foliculite é o efeito colateral mais frequente da utilização do coaltar. Entre os inconvenientes do seu uso, pode-se citar a baixa aceitação cosmética (ROMITI; MARAGNO; ARNONE; TAKAHASHI, 2009).

A antralina é um derivado sintético da crisarobina, obtida de uma árvore chamada araroba. Atualmente seu uso na psoríase é restrito, podendo ser usada em baixas (0,1 a 0,5%) ou altas concentrações (1 a 3%) em aplicações de 15 a 30 minutos. Geralmente ocorre o clareamento em três a quatro semanas. Trata-se de uma substância irritante e deve ser evitada em áreas intertriginosas, próxima aos olhos e mucosas e em pele são perilesional, onde pode causar erosões e bolhas. Também mancha roupas, azulejos e a pele ao redor das lesões (ROMITI; MARAGNO; ARNONE; TAKAHASHI, 2009). Pode ser aplicada em associação com a radiação UVB, constituindo o método de Ingram (HOLSTEIN; FEHRENBACHER; BRÜCK; MÜLLER-HERMELINK *et al.*, 2017).

1.7.2 Fototerapia

A fototerapia é definida como terapia com radiações ultravioleta A e B (R-UVA e UVB). A ação da fototerapia é baseada nos efeitos da radiação ultravioleta (UV) de imunossupressão local, redução da hiperproliferação epidérmica e apoptose de linfócitos T. Esse método terapêutico é considerado de primeira linha para psoríase moderada e grave. Embora esteja indicada para pacientes com lesões de grandes

extensões que não toleram tratamento tópico, também pode ser usada em casos em que a área afetada é menor, mas compromete bastante a qualidade de vida, como nos casos de psoríase palmo-plantar (BRASIL, 2020). Sua utilização é realizada 2-3 vezes/semana (NAST; GISONDI; ORMEROD; SAIAG *et al.*, 2015).

Podem ser utilizados PUVA (Psoralenico + UVA- 320 a 400 nm), sistêmico ou tópico e UVB nb (UVB *narrow band* ou banda estreita) emissão 311-312 nm (DUARTE; CUNHA; BEDRIKOW; LAZZARINI, 2009).

Os efeitos adversos do PUVA incluem aumento do risco de melanoma e câncer de pele não melanoma, problemas gastrointestinais, eritema, queimaduras e prurido (FRANÇA; DINIZ; SILVA; CARVALHO *et al.*, 2017). Já os efeitos adversos da UVB nb apresentam risco semelhante à população geral para malignidades na região genital, câncer da pele não melanoma e catarata (ORTIZ-SALVADOR; FERRER; SANELEUTERIO-TEMPORAL; VICTORIA MARTÍNEZ *et al.*, 2018).

1.7.3 Tratamento sistêmico

Na psoríase moderada a grave são indicados tratamentos com fototerapia e medicamentos sistêmicos, sendo os medicamentos preferidos nos casos considerados graves, que compõem 20%-30% do total. Os medicamentos sistêmicos, de primeira linha são o MTX, acitretina e CsA. Já os medicamentos biológicos estão indicados principalmente em caso de falha dos anteriores (BRASIL, 2020).

1.7.3.1 Metotrexato (MTX)

O MTX foi aprovado em 1972 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) - agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos para tratar a psoríase (BRASIL, 2020). Há poucos estudos robustos que tenham analisado sua eficácia e segurança no tratamento dessa doença. As diretrizes internacionais são baseadas em opiniões de especialistas, que orientam seu uso, fundamentado na utilização tradicional do medicamento há mais de 50 anos, com

bons resultados clínicos na psoríase cutânea, ungueal e articular (MENTER; KORMAN; ELMETS; FELDMAN; GELFAND; GORDON; GOTTLIEB; KOO; LEBWOHL; LIM; VAN VOORHEES; BEUTNER; BHUSHAN, 2009).

O mecanismo de ação exato desse medicamento não está totalmente elucidado. O MTX é um análogo do ácido fólico e, dessa forma, inibe competitivamente a enzima di-hidrofolatorredutase, interferindo na síntese do DNA e, conseqüentemente, na divisão celular (BRASIL, 2020). Sua ação anti-inflamatória e imunorreguladora está relacionada ao acúmulo de adenosina, à ação direta sobre as células Th17 e Th1 e indução de apoptose, atuando como imunossupressor e agente anti-proliferativo (JEFFES; MCCULLOUGH; PITTELKOW; MCCORMICK *et al.*, 1995). Sua ação na psoríase parece estar baseada mais na atuação como imunossupressor do que como agente antiproliferativo, como se acreditava anteriormente (BRASIL, 2020).

Entre os principais efeitos adversos do MTX estão pancitopenia, intolerância gastrointestinal e alteração das enzimas hepáticas (KALB; STROBER; WEINSTEIN; LEBWOHL, 2009). Mucosite, diarreia, ulceração das placas psoriásicas, leucopenia e plaquetopenia são manifestações de toxicidade a esse medicamento (PRADHAN; SIRKA; ROUT; DASH *et al.*, 2019). Também podem ocorrer fibrose pulmonar e pneumonite aguda (AFFLECK; GOUDIE; SMITH, 2019; FRAGOULIS; CONWAY; NIKIPHOROU, 2019).

Está indicado na psoríase moderada a grave: cutânea, ungueal e, especialmente, articular. Pode ser usado em associação com outras terapias (tópicos, fototerapia, acitretina, ciclosporina e imunobiológicos) e o uso conjunto do MTX com essas terapias geralmente é superior à monoterapia (CARRETERO; PUIG; DEHESA; CARRASCOSA *et al.*, 2010).

O antídoto à superdosagem do MTX é o ácido fólico (KALB; STROBER; WEINSTEIN; LEBWOHL, 2009). As manifestações gástricas e as hematológicas, são tratadas com o ácido fólico (1-5 mg/dia; uma a seis vezes por semana, exceto no dia do MTX) (ORTIZ; SHEA; SUAREZ ALMAZOR; MOHER *et al.*, 2000).

O MTX é abortivo e teratogênico, sendo contraindicado na gestação (CARRETERO; PUIG; DEHESA; CARRASCOSA *et al.*, 2010).

1.7.3.2 Acitretina

A acitretina é um retinoide sintético de segunda geração. Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas acredita-se que tenha sua ação na modulação da proliferação epidérmica e da reação inflamatória (SCHMITT; ZHANG; WOZEL; MEURER *et al.*, 2008). Ela pode ser utilizada em todos os tipos de psoríase, mas apresentou maior eficácia nas formas pustulosas e eritrodérmica, nas quais é considerada tratamento de primeira linha (BRASIL, 2020). Como não possui ação imunossupressora, a acitretina é uma boa opção para pacientes HIV (vírus da imunodeficiência humana) positivo com psoríase moderada a grave (BUCCHERI; KATCHEN; KARTER; COHEN, 1997). Não deve ser utilizada em monoterapia se houver artrite psoriásica associada (ARECHALDE; SAURAT, 2000).

A combinação de acitretina com fototerapia (radiação UVB ou PUVA) tem demonstrado eficácia superior a ambos os tratamentos usados de forma isolada (BRASIL, 2020), permitindo a utilização de menores doses tanto da acitretina quanto da irradiação, o que diminui o potencial carcinogênico da fototerapia. Esse efeito sinérgico está relacionado à redução da camada córnea pela acitretina que permite maior suscetibilidade aos efeitos da fototerapia. É recomendado iniciar o uso de acitretina duas semanas antes da primeira sessão de fototerapia (MENTER; KORMAN; ELMETS; FELDMAN *et al.*, 2010).

A acitretina tem contraindicação absoluta em gestantes, uma vez que é teratogênica em estudos com animais. Deve-se garantir contracepção eficaz durante o uso e, pelo menos, dois anos após sua interrupção. Não se recomenda usar durante a lactação, pois os lactentes são incapazes de excretar a droga por via renal ou hepática (BROWN; ALJEFRI; WAAS; HAMPTON, 2019).

A maioria dos efeitos adversos da acitretina é dose-dependente e, em geral, bem tolerada nas doses recomendadas. Os efeitos adversos mais comuns afetam pele e mucosas (CARRETERO; RIBERA; BELINCHÓN; CARRASCOSA *et al.*, 2013). Sua utilização em crianças com distúrbios da queratinização é considerado seguro se monitorado de forma adequada (LACOUR; MEHTA-NIKHAR; ATHERTON; HARPER, 1996).

1.7.3.3 Ciclosporina (CsA)

A CsA é um fármaco bastante eficaz e de rápida ação sobre a psoríase com melhora, em geral, dentro de quatro semanas (BRASIL, 2020). Seu uso deve ser reservado para psoríase em placas moderada a grave com falha terapêutica em, pelo menos, uma terapia sistêmica (fototerapia, MTX, acitretina). Também deve ser indicada para a psoríase eritrodérmica e pustulosa generalizada, sendo *off-label* no tratamento da artrite psoriásica (ROSMARIN; LEBWOHL; ELEWSKI; GOTTLIEB *et al.*, 2010).

O mecanismo de ação da CsA se baseia na indução de imunossupressão pela inibição da enzima calcineurina, que promove a primeira fase de ativação das células T. Ocorre inibição de muitas citocinas inflamatórias, como, por exemplo, IL-2, IFN- γ (GOTTLIEB; GROSSMAN; KHANDKE; CARTER *et al.*, 1992), TNF- α e da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) nos queratinócitos e células endoteliais, com redução da infiltração de linfócitos e da inflamação. Suprime genes Th17, IL-17, IL-22 e a subunidade p19 da IL-23 (COLOMBO; EGAN, 2010).

Entre os efeitos adversos do tratamento com CsA estão nefrotoxicidade e hipertensão arterial (BALAK; GERDES; PARODI; SALGADO-BOQUETE, 2020). Esse medicamento deve ser utilizado por curto período, geralmente com tempo total de oito a 16 semanas, com posterior redução da dose e suspensão, já com programação de instituição de outro tratamento sistêmico (BRASIL, 2020).

1.7.3.4 Biológicos

Os imunobiológicos, tem ganhado cada vez mais espaço no tratamento das doenças inflamatórias, sobretudo na dermatologia, com fármacos aprovados para o tratamento de diversas dermatoses autoimunes, além de vários outros em estudo (SILVA; SECAMILLI; BELELI; MASSUDA *et al.*, 2022).

Estudos demonstraram segurança e efetividade dos biológicos em comparação com o placebo e o tratamento convencional da psoríase (BILAL; BERLINBERG; BHATTACHARJEE; TROST *et al.*, 2018; GÓMEZ-GARCÍA; EPSTEIN; ISLA-TEJERA;

LORENTE *et al.*, 2017; JABBAR-LOPEZ; YIU; WARD; EXTON *et al.*, 2017; SBIDIAN; CHAIMANI; GARCIA-DOVAL; DO *et al.*, 2017). Outros estudos, comparando infliximabe, ustequinumabe (UST) e adalimumabe (ADA) com o MTX, demonstraram superioridade dos biológicos (GUPTA; DAIGLE; LYONS, 2014; NAST; JACOBS; ROSUMECK; WERNER, 2015). Estudos controlados com placebo em pacientes refratários ao tratamento imunossupressor padrão, mostraram que etanercepte (ETN), ADA, UST, secuquinumabe (SCK) e risanquizumabe (RIZ) atingiram altas taxas de redução do PASI e DLQI neste grupo de pacientes (GALVÁN-BANQUERI; MARÍN GIL; SANTOS RAMOS; BAUTISTA PALOMA, 2013; GORDON; STROBER; LEBWOHL; AUGUSTIN *et al.*, 2018; REICH; BURDEN; EATON; HAWKINS, 2012; XIONG; GU; HE; CHEN *et al.*, 2015).

O adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal totalmente humano da classe IgG1 que se liga ao TNF- α , bloqueando sua interação com os seus receptores (BRASIL, 2020; ROMITI; CARVALHO; DUARTE; DERMATOLOGIA, 2021; SILVA; SECAMILLI; BELELI; MASSUDA *et al.*, 2022). O tratamento da psoríase com ADA está indicado como primeira etapa de segunda linha após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao uso da terapia padrão com imunossupressores (BRASIL, 2020). Apresenta eficácia demonstrada com 78,3% dos pacientes tratados para psoríase em placas, atingindo PASI-75 na semana 16, com respostas iniciais já na semana 4 e resposta sustentada com PASI-75 em 50,3% dos pacientes na semana 52 (SILVA; SECAMILLI; BELELI; MASSUDA *et al.*, 2022).

Estudos pivotais mostram um bom perfil de segurança do ADA, com incidência de efeitos colaterais similares ao uso do placebo (MENTER; TYRING; GORDON; KIMBALL *et al.*, 2008). A incidência de efeitos adversos graves em pacientes com psoríase em uso de anti-TNF é baixa (MENTER; GOTTLIEB; FELDMAN; VAN VOORHEES *et al.*, 2008). Reações locais, como dor e eritema na área de aplicação, são os efeitos adversos mais comuns (BURMESTER; PANACCIONE; GORDON; MCILRAITH *et al.*, 2013; MENTER; TYRING; GORDON; KIMBALL *et al.*, 2008). Também podem ocorrer psoríase paradoxal, lúpus eritematoso, pneumonia intersticial (MENTER; GOTTLIEB; FELDMAN; VAN VOORHEES *et al.*, 2008), piora de insuficiência cardíaca e doenças desmielinizantes (MENTER; THAÇI; WU; ABRAMOVITS *et al.*, 2017). Infecções também são frequentes, sendo leves na

maioria das vezes e afetam principalmente as vias aéreas superiores (MENTER; GOTTLIEB; FELDMAN; VAN VOORHEES *et al.*, 2008).

O etanercepte (ETN) é uma proteína de fusão humanizada dimérica, que possui uma porção extracelular do receptor de TNF- α ligada à porção Fc de uma imunoglobulina do tipo IgG1 (BRASIL, 2020; SILVA; SECAMILLI; BELELI; MASSUDA *et al.*, 2022). Trata-se de uma substância pouco antigênica, de ação rápida e com bom perfil de segurança (SILVA; SECAMILLI; BELELI; MASSUDA *et al.*, 2022).

Esse biológico está indicado como primeira etapa de segunda linha após falha da terapia padrão de primeira linha para uso em pacientes pediátricos (6-18 anos). É aprovado para uso por pacientes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave, conforme estudos que mostraram boa eficácia e segurança em pacientes nesta faixa etária, com 89% dos pacientes alcançando PASI 50, 61% alcançando PASI 75 e 30% alcançando o PASI 90 (BRASIL, 2020).

A resposta na semana 24 foi de PASI-75 em 70% dos pacientes tratados com ETN na dose de 50 mg semanal, e mantida resposta sustentada em 38% após dois anos, segundo os estudos pivotais (SILVA; SECAMILLI; BELELI; MASSUDA *et al.*, 2022).

O ustequinumabe (UST) é um anticorpo monoclonal IgG1K humano que se liga com especificidade à subunidade proteica p40 das IL-12 e 23 (APGAS; DF, 2021; BRASIL, 2020; LEBWOHL; PAPP; HAN; SCHENKEL *et al.*, 2010), citocinas relacionadas à transformação das células T nativas em células Th1 e Th17 (ROMITI; CARVALHO; DUARTE; DERMATOLOGIA, 2021). Esse biológico inibe a atividade da IL-12 e da IL-23 humanas, impedindo que a p40 se ligue ao receptor proteico IL-12R β 1 expresso na superfície das células do sistema imunológico (LEBWOHL; PAPP; HAN; SCHENKEL *et al.*, 2010).

Aprovado no Brasil em 2012, o UST apresenta bom perfil de segurança (SILVA; SECAMILLI; BELELI; MASSUDA *et al.*, 2022). Em 2019, foi incorporado ao Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT), do Ministério da Saúde, na segunda etapa do tratamento da psoríase em placas moderada a grave após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe (BRASIL, 2020).

O UST apresentou resposta sustentada em estudos pivotais (PHOENIX 1 e 2), e atingiu PASI-75 em cerca de 77% dos pacientes, e PASI-90 em 50% na semana 12. No entanto, estudos de vida real demonstram que os critérios usados nos estudos pivotais estão distantes da realidade dos pacientes que usam o medicamento de fato,

e que o índice de efeitos colaterais é ligeiramente maior na população real (LANGLEY; LEBWOHL; KRUEGER; SZAPARY *et al.*, 2015). Os principais efeitos adversos desse biológico são infecções das vias aéreas superiores (IVAS), reações locais, diarreia, náuseas e prurido (MCINNES; CHAKRAVARTY; APAOLAZA; KAFKA *et al.*, 2019).

O secuquinumabe (SCK) é um anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se liga de forma seletiva e neutraliza a IL-17A (SILFVAST-KAISER; PAEK; MENTER, 2019; SMITH; COLBERT, 2014). Esse biológico chegou ao Brasil em dezembro de 2015, com aprovação para tratamento da psoríase em placas (LANGLEY; ELEWSKI; LEBWOHL; REICH *et al.*, 2014; SILFVAST-KAISER; PAEK; MENTER, 2019).

Os *trials* placebo randomizados ERASURE e FIXTURE mostraram efetividade do SCK na dose de 300 mg mensal para psoríase em placas moderada a grave, atingindo PASI-75 em 82% dos pacientes ao final de 12 semanas, em relação ao placebo ou à dose menor de 150 mg mensais e PASI-100 em 24% na semana 12 (PAUL; LACOUR; TEDREMETS; KREUTZER *et al.*, 2015).

O estudo *CLEAR* comparou a eficácia e segurança de SCK com o UST. Uma proporção maior de pacientes tratados com SCK alcançaram PASI 100 quando comparada ao UST na semana 16 (44,3% vs. 28,4%, $p < 0,0001$) (THAÇI; BLAUVELT; REICH; TSAI *et al.*, 2015). Já o estudo *SCULPTURE* avaliou a manutenção da dose mensal vs. “tratamento conforme necessário”. Os pacientes randomizados para “tratamento conforme necessário” não alcançaram uma manutenção da resposta adequada, justificando a recomendação de um regime de manutenção mensal fixo (MROWIETZ; LEONARDI; GIROLOMONI; TOTH *et al.*, 2015).

Dentre os principais efeitos colaterais do SCK estão nasofaringite, IVAS, cefaleia (MROWIETZ; LEONARDI; GIROLOMONI; TOTH *et al.*, 2015), diarreia e urticária (LOCKWOOD; PRENS; KIMBALL, 2018).

Aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2019, o risanquizumabe (RIZ) é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe seletivamente a IL-23 por se ligar com alta afinidade à subunidade p19 (KRUEGER; FERRIS; MENTER; WAGNER *et al.*, 2015). A IL-23 é um heterodímero composto pelas subunidades p19 e p40. A subunidade p40 é compartilhada por IL-12 e IL-23, enquanto a subunidade p19 é única para IL-23 (LI; GHAMRAWI; HAIDARI; FELDMAN, 2020; MENTER; STROBER; KAPLAN; KIVELEVITCH *et al.*, 2019). O bloqueio da ação da IL-23 reduz estimulação e proliferação das células T auxiliares, que são a

principal fonte de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas a IL-17. Como esta é a principal citocina efetora na patogênese da doença e, ao ter sua ação reduzida, conseqüentemente ocorre ação inibitória sobre a proliferação queratinocítica, angiogênese e recrutamento celular, principalmente dos neutrófilos (CHIRICOZZI; ANTONIOLI; PANDURI; FORNAI *et al.*, 2019).

Estudos pivotais que compararam o RIZ com placebo e UST (UltiMMa 1 e 2) demonstraram PASI-90 em 75% dos indivíduos ao fim da semana 16 e 51% obtiveram resposta PASI-100. Nestes estudos, RIZ mostrou perfil de segurança similar ao UST e ao placebo (REICH; GOODERHAM; THAÇI; CROWLEY *et al.*, 2019). Os principais efeitos colaterais foram reações locais e IVAS. O estudo de fase 3 IMMvent revelou a superioridade de risanquizumabe sobre o adalimumabe, com 72% atingindo PASI-90 contra 47% nos pacientes do braço do adalimumabe, ao final da semana 16 (GORDON; STROBER; LEBWOHL; AUGUSTIN *et al.*, 2018).

Outros medicamentos biológicos podem ser utilizados para o tratamento da psoríase moderada a grave, mas não fazem parte do PCDT do Ministério da Saúde, como infliximabe, certolizumabe pegol, ixequizumabe e guselcumabe.

O infliximabe, foi um dos primeiros medicamentos biológicos aprovados para o manejo das formas moderada e grave da psoríase (CARRASCOSA; NOTARIO, 2014; LIMA; BOZA; PALOMINOS; XAVIER *et al.*, 2021). Sua via de administração é a intravenosa, o que justifica sua indicação nos casos que necessitam de uma resposta mais rápida (ROMITI, 2017). No entanto, isso também aumenta a incidência de efeitos colaterais, como prurido, *flushing*, dispneia, dor torácica, hipertensão, mialgia, náusea, urticária, cefaleia, *rash cutâneo*, tontura, febre, angioedema e hipotensão, raramente evoluindo para choque anafilático (LICHTENSTEIN *et al.*, 2015). Há aumento da suscetibilidade à infecções, onde a mais preocupante é a reativação da tuberculose (DOBLER, 2016). Deve-se considerar que intervalos anormalmente longos entre as infusões de infliximabe (> 8 semanas) podem aumentar o risco de reações à perfusão e perda de eficácia devido a anticorpos contra infliximabe (MENTER; STROBER; KAPLAN; KIVELEVITCH *et al.*, 2019).

O certolizumabe pegol (CZP) é um fragmento humanizado de ligação ao antígeno de um anticorpo monoclonal (50 kDa) que foi conjugado com uma porção de polietilenoglicol de 40 kDa. Liga-se ao TNF- α , bloqueando sua interação com os receptores de TNF. A ausência da região Fc impede a fixação do complemento e a citotoxicidade mediada por anticorpos. Além disso, evita a interação com o receptor

gama Fc neonatal, minimizando sua transferência através da placenta. Esse biológico foi aprovado pelo FDA em 2018 e pela ANVISA em 2019 para o tratamento da psoríase. A dose aprovada para psoríase moderada a grave é de 400 mg (administrada como 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada) a cada duas semanas (MENTER; STROBER; KAPLAN; KIVELEVITCH *et al.*, 2019). Seus efeitos colaterais mais relatados são IVAS, *rash* cutâneo e infecção urinária.

O ixequizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que neutraliza a IL-17A (AZEVEDO; TORRES, 2017). Foi aprovado pela ANVISA em 2017 para o tratamento da psoríase e da artrite psoriásica. A dose inicial de ixequizumab é de 160 mg administrada por injeção subcutânea seguida de 80mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. A dose de manutenção de ixequizumab após o 12 semanas é 80 mg a cada 4 semanas. No entanto, alguns pacientes podem precisar de uma dose de 80 mg a cada 2 semanas para manter a resposta ao tratamento (BLAUVELT, 2016).

Os efeitos locais relatados incluem reações locais, nasofaringite, neutropenia, candidíase e doença inflamatória intestinal (GORDON *et al.*, 2016; LEONARDI *et al.*, 2018).

Guselcumabe é um anticorpo monoclonal **lambda** IgG1 totalmente humano que bloqueia a subunidade p19 da IL-23. Sua aprovação no Brasil para o tratamento da psoríase moderada a grave ocorreu em 2018. A dose recomendada é de 100 mg na semana 0, semana 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas. Ensaios clínicos randomizados avaliando guselcumabe versus placebo mais um comparador ativo (adalimumabe) estabeleceram a eficácia dessa droga em pacientes adultos com psoríase moderada a grave até 52 semanas. Um estudo de fase III (VOYAGE 2) comparou guselcumabe com adalimumabe ou placebo para o tratamento da psoríase moderada a grave. Na semana 16, uma porcentagem mais elevada de doentes a receber guselcumabe atingiu PASI 90 (70,0% vs 46,8% vs 2,4%) do que os doentes a receber adalimumabe e placebo, respectivamente. Anticorpos contra guselcumabe não foram geralmente associados a alterações na resposta clínica ou ao desenvolvimento de reações no local de injeção (MENTER; STROBER; KAPLAN; KIVELEVITCH *et al.*, 2019). Entre os principais efeitos colaterais estão IVAS, cefaleia, reação local e artralgia (MARKHAM, 2017).

1.7.4 Protocolo Nacional de Tratamento da Psoríase Moderada a Grave

O protocolo nacional sobre a sequência de medicamentos utilizados na psoríase moderada a grave não é diferente da maioria das recomendações internacionais e é explicado na figura 10 (BRASIL, 2020).

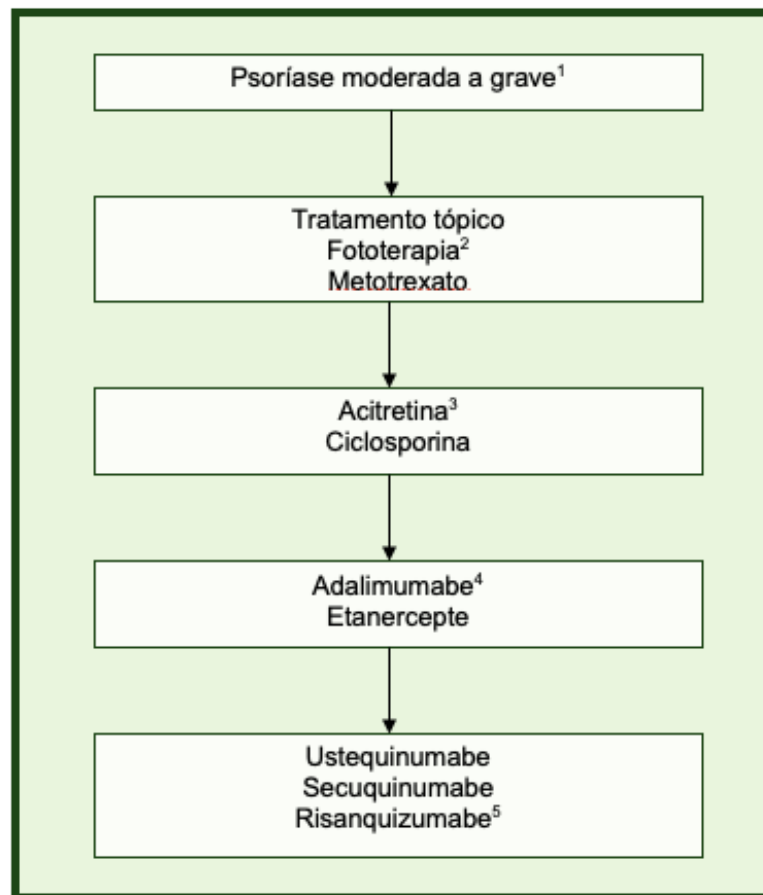


Figura 10 - Diagrama de fluxo adotado pelo Ministério da Saúde para o tratamento de psoríase moderada a grave. A progressão do tratamento representada por cada caixa de texto é prescrita quando a Área de Psoríase e Índice de Gravidade (PASI), Área da Superfície Corporal para Psoríase (BSA) ou Índice de Qualidade de Vida de Dermatologia (DLQI) é acima de 10 ou quando a contraindicação absoluta ao tratamento atual ocorre. 1. Protocolo Brasileiro de Psoríase para o tratamento de psoríase moderada a grave no Sistema Único de Saúde. 2. UVB Banda estreita para pacientes que não toleram metotrexato ou que não respondem apenas ao tratamento tópico; ou fotoquimioterapia (PUVA) para pacientes com lesões espessas, para lesões palmoplantar ou para lesões ungueais. 3. Tratamento com acitretina é primeira linha para psoríase pustulosa ou eritrodérmica. A ciclosporina pode ser associada à acitretina em casos mais graves. 4. Adalimumabe é atualmente o anti-TNF de escolha para paciente que não respondeu a outros tratamentos sistêmicos. Etanercepte é a droga escolhida para psoríase pediátrica. Muitos pacientes adultos no Brasil ainda utilizam infliximabe ou etanercepte prescrito antes da publicação do presente protocolo. 5. Ustequinumabe, Secuquinumabe ou Risanquizumabe estão indicados em casos sem melhora clínica aos tratamentos sistêmicos anteriores ou com contraindicação ao Adalimumabe. Fonte: adaptado de Ministério da Saúde (PCDT), 2020

1.8 CITOCINAS E SOBREVIDA DE DROGA NA PSORÍASE

O crescente conhecimento das vias relacionadas à fisiopatogênese da psoríase propiciou o desenvolvimento de terapias com alvo nos principais mediadores e citocinas envolvidos no surgimento e manutenção dessa doença (NO; INKELES; AMIN; WU, 2018). O uso de imunossupressores e, principalmente, de agentes imunobiológicos teve grande impacto no tratamento da psoríase. A sobrevida de droga é o período de tempo entre o início e a interrupção do tratamento com determinado medicamento (CARRASCOSA; NOTARIO, 2014; LIMA; BOZA; PALOMINOS; XAVIER *et al.*, 2021; MOTA; ROMITI; ARNONE; HIRAYAMA *et al.*, 2022; NO; INKELES; AMIN; WU, 2018). Esse intervalo e os motivos da suspensão da droga, como perda de eficácia, efeitos adversos ou abandono do tratamento, podem variar nas diferentes populações com psoríase (CARRASCOSA; NOTARIO, 2014)(MOTA; ROMITI; ARNONE; HIRAYAMA *et al.*, 2022) .

Na maioria dos pacientes com psoríase moderada a grave, o controle adequado da doença exige tratamento contínuo indefinido com uma modalidade terapêutica apropriada. Logo, a avaliação da eficácia clínica de um medicamento com alta chance de resposta bem-sucedida será consideravelmente menor se houver uma alta porcentagem de suspensão do tratamento após alguns anos por problemas de segurança ou perda da resposta inicial (CARRASCOSA; NOTARIO, 2014).

Como um dos principais motivos para a suspensão dos medicamentos é a perda de eficácia, a sobrevida de droga pode ser utilizada como uma medida útil da probabilidade de sucesso terapêutico dos medicamentos nos pacientes com psoríase moderada a grave em ambientes do mundo real (LIMA; BOZA; PALOMINOS; XAVIER *et al.*, 2021; NO; INKELES; AMIN; WU, 2018).

1.9 JUSTIFICATIVA

A psoríase é uma doença crônica e estigmatizante. O acometimento da pele, que pode ser extenso causa grave prejuízo social aos pacientes afetados. Os

pacientes perdem diversos dias de sua capacidade laboral, momentos de lazer e até de suas atividades de vida diária.

A psoríase também está relacionada a diversas comorbidades consideradas diretas como a artrite psoriásica e indiretas como depressão e tendência ao suicídio. Manifestações sistêmicas e a inflamação persistente resultam num maior risco de eventos cardiovasculares maiores para os pacientes atingidos pela psoríase.

A terapia imunobiológica direcionada às citocinas é um campo de tratamento em rápida evolução para muitas doenças imunomediadas, como a psoríase. No entanto, o mapeamento do perfil de citocinas de um indivíduo antes de iniciar o tratamento biológico não faz parte da rotina clínica (SOLBERG; SANDVIK; EIDSHEIM; JONSSON *et al.*, 2018). Citocinas séricas selecionadas poderiam constituir biomarcadores úteis para monitorar a atividade da doença e otimizar estratégias terapêuticas em pacientes com psoríase. Dessa forma, poderiam também contribuir para a previsão da sobrevida de droga de forma mais individualizada.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo de vida real com pacientes de psoríase moderada a grave atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB) como base para avaliação da efetividade das terapêuticas utilizadas na psoríase e da sobrevida das medicações sistêmicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar o perfil de citocinas Th1/Th2/Th17 dos pacientes incluídos neste estudo;
2. Descrever dados demográficos dos pacientes com psoríase moderada a grave atendidos no HUB e a frequência de tabagismo e consumo de álcool nesse grupo.
3. Descrever a sobrevida das medicações utilizadas para o tratamento da psoríase moderada a grave no HUB.
4. Avaliar a frequência de pacientes com falha terapêutica;
5. Avaliar a frequência de pacientes com eventos adversos infecciosos graves;
6. Avaliar possíveis marcadores de bom ou mau prognóstico no tratamento da psoríase moderada a grave.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal prospectivo envolvendo indivíduos com psoríase acompanhados no Ambulatório de Psoríase do setor de Dermatologia do HUB.

3.2 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

O contato e o convite aos pacientes para participação no estudo ocorreram de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, incluímos consecutivamente pacientes atendidos no Ambulatório de Psoríase do HUB. Este hospital de referência atende uma área urbana com mais de 3 milhões de habitantes na região Centro-Oeste do Brasil.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Incluímos pacientes com diagnóstico de psoríase moderada a grave estabelecido por meio de avaliação clínica por dois dermatologistas certificados. Sempre que necessário, foram realizadas biópsias de pele. Excluímos pacientes com diagnóstico concomitante de artrite psoriásica ou outras doenças autoimunes, bem como pacientes provenientes de comunidades indígenas por limitações éticas.

3.4 AVALIAÇÃO BASAL

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação inicial (basal) composta por um formulário padronizado buscando informações demográficas, tabagismo, consumo de álcool, informações sobre o tratamento atual e informações sobre tratamentos anteriores. Seguindo a literatura atual e a classificação internacional de doenças, os pacientes que apresentavam o padrão mais comum de psoríase em placas, associado ou não a lesões palmoplantares, ungueais ou no couro cabeludo, foram classificados como portadores de psoríase em placas. Os pacientes classificados como psoríase do couro cabeludo, psoríase ungueal, psoríase pustulosa palmoplantar, psoríase gutata e psoríase invertida apresentavam lesões exclusivamente nessas localizações. As medicações utilizadas no momento da inclusão foram consideradas as medicações basais. PASI, BSA, DLQI e NAPSI foram avaliados sempre que possível.

Foram coletados 5 mL de amostras de sangue periférico por venopunção cubital, em tubo com ativador de coágulo (BD Vacutainer®, Nova Jersey, EUA). Após centrifugação, o soro foi armazenado (-80°C) no Laboratório de Dermatologicologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM-UnB). As amostras foram enviadas para o Laboratório de Interação Patógeno Hospedeiro no Instituto de Biologia da UnB para processamento.

Os níveis séricos de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ e TNF- α foram quantificados por citometria de fluxo usando o BD™ *Cytometric Bead Array* (CBA) *Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit* (Becton Dickinson, Franklin Lakes, EUA), conforme orientações do fabricante, e o citômetro utilizado foi o BD FACSVerser™. Todas as análises foram feitas em triplicata, e os valores foram normalizados e comparados com os obtidos de 47 controles saudáveis (média de idade = 42 anos e 3 meses, 18 homens e 29 mulheres recrutados na mesma instituição).

3.5 VISITAS DE ACOMPANHAMENTO

Os pacientes foram acompanhados até dezembro de 2021 (até 6 anos) por dermatologista por meio de consulta clínica a cada 3 a 6 meses.

3.6 DESFECHO PRIMÁRIO (VARIÁVEIS DEPENDENTES)

A sobrevida da droga foi medida de acordo com o tempo de interrupção da medicação basal (mudança ou suspensão). O desfecho primário foi considerado a ocorrência de interrupção da droga.

3.7 DESFECHOS SECUNDÁRIOS (VARIÁVEIS DEPENDENTES)

Como desfechos secundários, consideramos as ocorrências de falha terapêutica ou infecção grave. A falha do tratamento foi definida como a necessidade de modificação do tratamento devido ao mau controle da doença (escores PASI, BSA, DLQI ou NAPSI acima de 10. Uma infecção grave foi definida como qualquer infecção que levasse à suspensão do tratamento clínico por mais de 1 mês. A incidência de desfechos adicionais, como reações adversas, também foi avaliada

3.8 PREDITORES (VARIÁVEIS INDEPENDENTES)

As características basais clínicas e laboratoriais relevantes que foram avaliadas como preditores ou fatores de risco para interrupção do medicamento utilizado durante a avaliação basal incluíram sexo, idade, tabagismo, consumo de álcool, PASI, BSA, DLQI, NAPSI, bem como citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-17A, IFN- γ TNF- α) e citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10). No início do estudo, os pacientes que faziam

uso apenas de biológicos e que nunca haviam usado outros medicamentos biológicos foram classificados como “*naïve*” (bioexclusivos).

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os preditores foram avaliados usando testes de log-rank. A censura de dados foi definida para ocorrer quando os pacientes foram perdidos no acompanhamento. As variáveis numéricas não foram categorizadas na análise univariada. Para análise ajustada, os níveis de citocinas foram categorizados de acordo com o valor mediano da população global ou como positivo/negativo se mais de 30% dos pacientes apresentassem resultados negativos. As demais variáveis numéricas foram categorizadas apenas para geração de gráficos. Os valores PASI e BSA foram calculados apenas para pacientes com psoríase em placas. Os dados ausentes não foram substituídos e os pacientes com dados ausentes foram excluídos de análises específicas.

Para o desfecho primário, usamos um modelo multivariado ajustado. Preditores que atingiram um baixo limiar de evidência ($p \leq 0,100$) com base na análise univariada foram incluídos. Calculamos taxas de risco (HRs) usando um modelo de riscos proporcionais de Cox. Todas as suposições foram cuidadosamente avaliadas. Usamos os pacotes *survival* e *survminer* no R Studio (R Studio, Viena, Áustria). Para desfechos secundários, usamos uma estratégia de análise de subgrupo. A comparação gráfica dos níveis de citocinas foi realizada usando GraphPad Prism versão 8.0.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego). A significância estatística foi definida por um valor de $p < 0,05$ e um intervalo de confiança (IC) de 95% apropriado.

3.10 ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da UnB (CAAE: 63183816.9.3001.5091). Todos os pacientes foram incluídos após a leitura e assinatura do termo de consentimento informado.

4 RESULTADOS

Acompanhamos 262 pacientes com psoríase; 133 (50,76%) eram do sexo masculino e 129 (49,24%) do sexo feminino. Tabagismo foi relatado por 46 pacientes (17,56%) e 61(23,28%) relataram o consumo de álcool. A maioria dos pacientes apresentava psoríase em placas (n = 222; 84,73%). Também incluímos pacientes com psoríase do couro cabeludo (n = 12; 4,58%), psoríase ungueal (n = 5; 1,91%), psoríase pustulosa palmoplantar (n = 8; 3,05%), psoríase gutata (n = 13; 4,96%) e psoríase invertida (n = 2; 0,76%) (Tabela 1).

Neste estudo, 71 (27,10%) pacientes não faziam uso de imunossuppressores sistêmicos [9 (3,44%) estavam sem nenhum tratamento, 5 (1,91%) faziam fototerapia isolada, 50 (19,08%) faziam uso de corticosteroides tópicos e 7 (2,67%) usavam acitretina]; 96 (36,64%) pacientes usavam imunossuppressores clássicos [94 (35,88%) usavam metotrexato e 2 (0,76%) corticosteróides sistêmicos]; 75 pacientes (28,63%) faziam uso de biológicos anti-TNF [22 (8,39%) usavam adalimumabe, 29 (11,07%) usavam etanercepte e 24 (9,16%) usavam infliximabe]; e 20 pacientes (7,63%) faziam uso de drogas anti-IL [9 (3,44%) usavam ustequinumabe e 11 (4,19%) usavam secuquinumabe] (Tabela 1).

O tempo médio de acompanhamento foi de 4,88 anos (intervalo = 1-6 anos). A interrupção da medicação antes do final do seguimento do estudo foi identificada em 122 (46,56%) pacientes; 88 (33,58%) pacientes tiveram falha isolada do tratamento identificada e 18 (6,87%) pacientes tiveram uma infecção grave isolada que levou à suspensão do tratamento. Dezesesseis pacientes (6,11%) interromperam o tratamento por infecção grave simultânea à falha terapêutica (Tabela 1).

No total, 34 (12,97%) pacientes apresentaram infecções graves (25 pacientes tiveram infecções de vias aéreas superiores não identificadas, 8 pacientes tiveram diagnóstico de COVID-19 e 1 paciente teve infecção gastrointestinal grave). Além disso, os dados de apenas 5 pacientes foram censurados (considerados como perda de seguimento) devido a outros eventos adversos relatados.

Tabela 1 - Análise univariada e multivariada para preditores de interrupção medicamentosa no tratamento da psoríase.

Variável	Resultado		Total (n = 262)	Valor de p	Valor de p (teste log- rank)	HR 95% IC (Regressão de riscos proporcionais de Cox)	Valor de p (Regressão de riscos proporcionais de Cox)
	Interrupção do tratamento (n = 122)	Sem interrupção do tratamento (n = 140)					
Sexo							
M, n (%)	63 (51,64%)	70 (50,00%)	133 (50,76%)	0,888	0,760	---	---
F, n (%)	59 (48,36%)	70 (50,00%)	129 (49,23%)				
Idade: média (DP)	48,17 (14,75)	52,79 (14,58)	50,64 (14,81)	0,012	--	0,99 (0,98-1,01)	0,302
Tabagismo n (%)	27 (22,13%)	19 (13,57%)	46 (17,56%)	0,104	0,063	1,29 (0,80-2,08)	0,294
Consumo de álcool n (%)	24 (19,67%)	37 (26,43%)	61 (23,28%)	0,239	0,270	---	---
Níveis de IL2: mediana (IQR)	0,19 (2,36)	0,00 (1,46)		0,081	--	1,03 (0,68-1,56)	0,890*
Níveis de IL4: mediana (IQR)	0,53(1,67)	0,12 (1,55)		0,255	--	---	---

Continua

Variável	Resultado		Total (n = 262)	Valor de p	Valor de p (teste log- rank)	HR 95% IC (Regressão de riscos proporcionais de Cox)	Valor de p (Regressão de riscos proporcionais de Cox)
	Interrupção do tratamento (n = 122)	Sem interrupção do tratamento (n = 140)					
Níveis de IL6: mediana (IQR)	3,69 (3,83)	2,40 (3,27)		0,002	--	1,99 (1,29-3,08)	0,002†
Níveis de IL10: mediana (IQR)	1,11 (1,08)	0,97 (0,90)		0,312	---	---	---
Níveis de IL17A: mediana (IQR)	3,13 (6,65)	1,44 (7,54)		0,344	---	---	---
Níveis de IFN- γ : mediana (IQR)	0,30 (1,73)	0,20 (1,55)		0,478	---	---	---
Níveis de TNF- α : mediana (IQR)	0,10 (1,74)	0,04 (0,74)		0,335	---	---	---

Continuação

Variável	Resultado		Total (n = 262)	Valor de p	Valor de p (teste log- rank)	HR 95% IC (Regressão de riscos proporcionais de Cox)	Valor de p (Regressão de riscos proporcionais de Cox)
	Interrupção do tratamento (n = 122)	Sem interrupção do tratamento (n = 140)					
Medicamentos associados n (%)	5 (4,09%)	11 (7,86%)	16,00 (6,11%)	0,313	0,180	---	---
Falhas terapêuticas prévias: mediana (IQR)	1,00 (1,75)	1,00 (1,25)	1,00 (1,75)	0,964	---	---	---
Bioexclusivo n (%)	32 (26,23%)	36 (25,71%)	68 (25,95%)	1,000	0,760	---	---
Classificação da psoríase							
Placas n (%)	109 (89,34%)	113 (80,71%)	222 (84,73%)	0,462	0,810	---	---
Couro cabeludo n (%)	4 (3,28%)	8 (5,71%)	12 (4,58%)				
Ungueal n (%)	1 (0,82%)	4 (2,86%)	5 (1,91%)				
Palmoplantar n (%)	2 (1,64%)	6 (4,29%)	8 (3,05%)				
Gutata n (%)	5 (4,10%)	8 (5,71%)	13 (4,96%)				
Invertida n (%)	1 (0,82%)	1 (0,71%)	2 (0,76%)				

Conclusão

Variável	Resultado		Total (n = 262)	Valor de p	Valor de p (teste log- rank)	HR 95% IC (Regressão de riscos proporcionais de Cox)	Valor de p (Regressão de riscos proporcionais de Cox)
	Interrupção do tratamento (n = 122)	Sem interrupção do tratamento (n = 140)					
BSA Basal: média (DP)	12,65 (18,71)	8,17 (16,00)		0,056	---	---	---
PASI Basal: média (DP)	5,66 (6,58)	4,01 (6,02)		0,038	---	0,99 (0,96-1,03)	0,739
DLQI Basal: média (DP)	7,57 (7,79)	4,42 (6,10)		<0,001	---	1,04 (1,01-1,07)	0,012
NAPSI Basal: média (DP)	3,79 (7,76)	1,08 (3,50)		<0,001	---	1,02 (0,99-1,05)	0,113

BSA = *body surface area*; PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*; DLQI = *Dermatology Life Quality Index* ; NAPSI = *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI). **Cut-off* definido como resultado positivo ou negativo; †*Cut-off* definido como um valor abaixo, acima ou igual ao valor mediano da população global.

Um paciente desenvolveu hidradenite supurativa durante o tratamento com acitretina, 2 pacientes apresentaram sinais de neuropatia durante o uso de metotrexato, 1 paciente apresentou dispneia durante o uso de metotrexato e 1 paciente apresentou sinais de insuficiência renal inicial durante o uso de infliximabe.

4.1 PERFIL DE CITOCINAS

O uso de imunossuppressores clássicos, principalmente o metotrexato, foi associado a uma importante supressão de citocinas pró-inflamatórias (Figura 11). Para alguns mediadores, como IL-17 e TNF- α , o efeito supressor do metotrexato foi ainda maior do que o observado em pacientes em uso de biológicos anti-TNF ou anti-IL. Os níveis basais de IL-6 estavam significativamente mais elevados em pacientes com menores taxas de sobrevida de drogas (Figura 12).

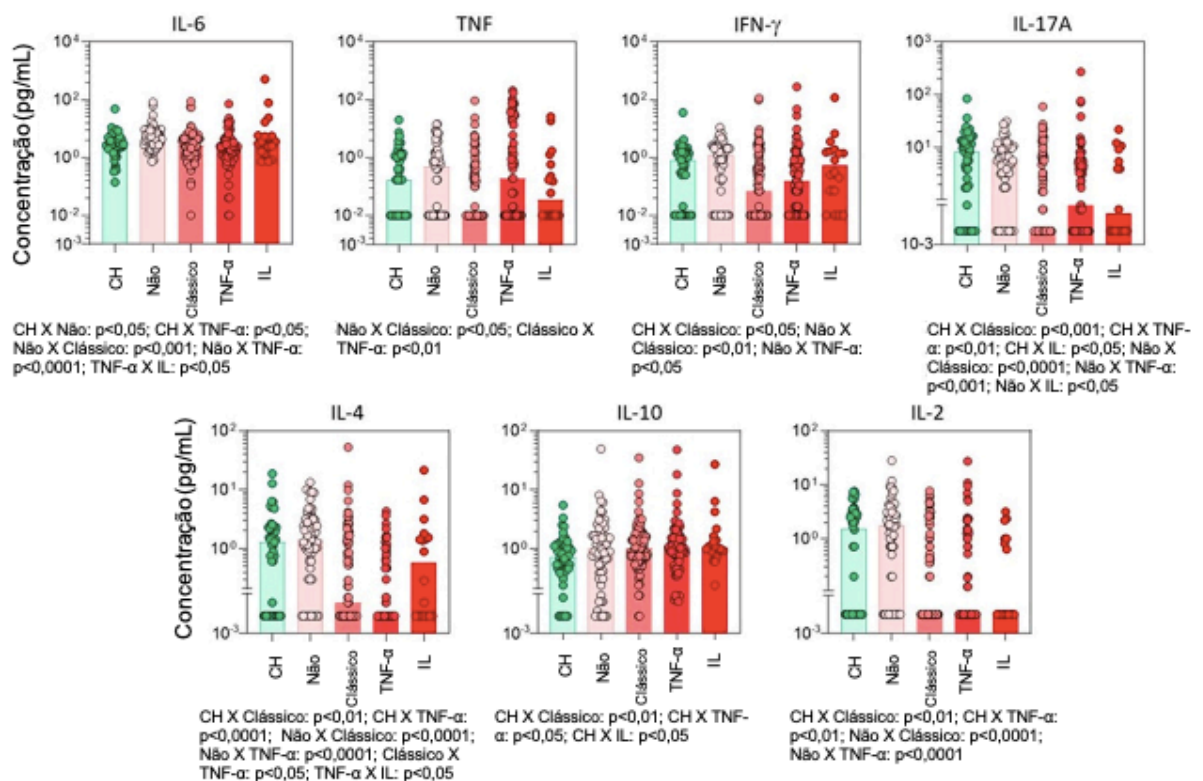


Figura 11 - Níveis séricos de citocinas em pacientes com psoríase de acordo com o tipo de terapia imunossupressora basal no momento da inclusão. Os dados são mostrados como distribuição de dispersão de valores individuais em gráficos de barras representando níveis médios de cada citocina.

IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral ; IFN = interferon; CH = controles hígidos; Não = pacientes com psoríase sem uso de imunossupressores sistêmicos; Clássico = pacientes com psoríase em uso de imunossupressores clássicos; TNF- α = pacientes com psoríase em uso de agentes antifatores de necrose tumoral alfa; IL = pacientes com psoríase em uso de agentes anti-IL. Os valores de p para todos os grupos que apresentaram diferença significativa são divulgados na parte inferior de cada gráfico. Valores de p não significativos ($>0,05$) não são representados.

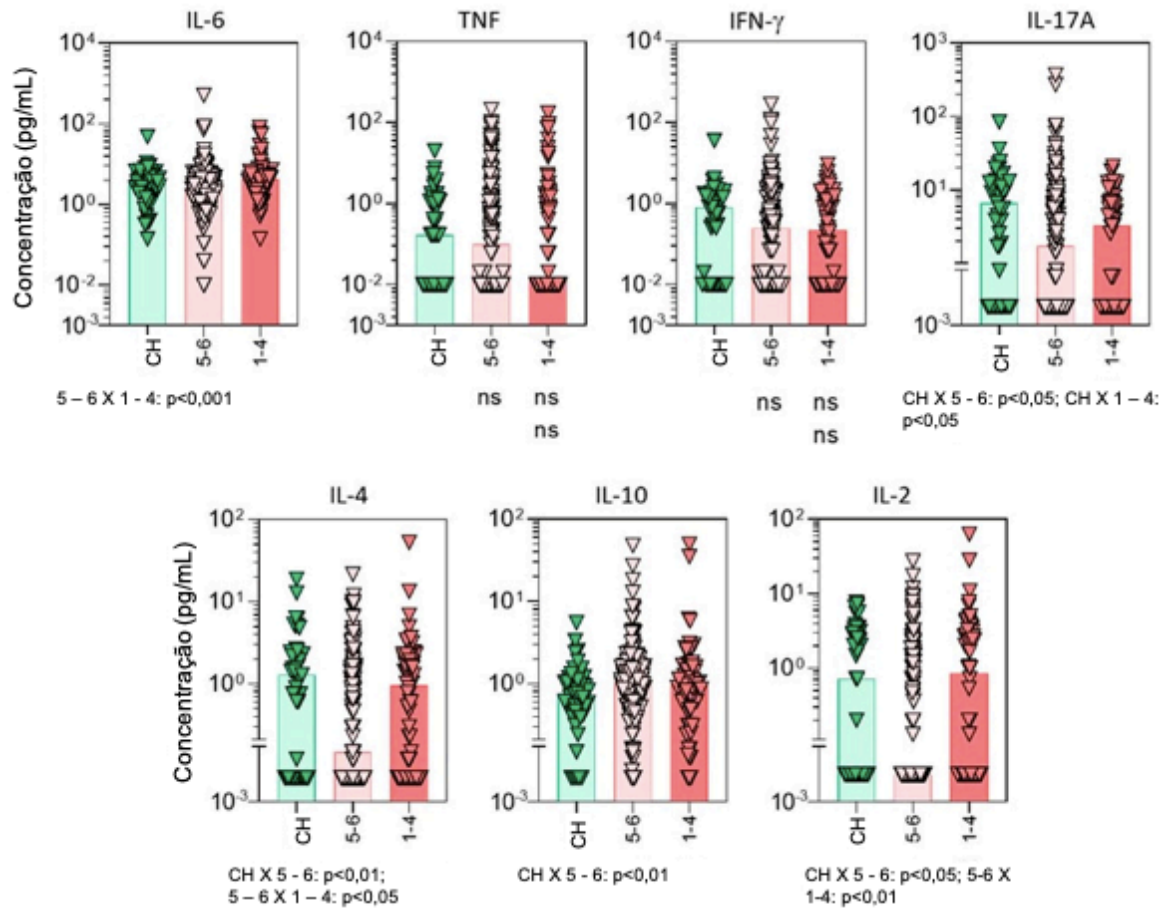


Figura 12 - Níveis séricos de citocinas em pacientes com psoríase de acordo com a sobrevida do medicamento estratificada por 1 a 4 anos e 5 a 6 anos. Os dados são mostrados como distribuição de dispersão de valores individuais em gráficos de barras representando níveis médios de cada citocina. IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral; IFN = interferon; CH = controles hígidos; Os valores de p para todos os grupos que apresentaram diferença significativa são divulgados na parte inferior de cada gráfico. Valores de p não significativos ($>0,05$) não são representados.

4.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA DE DROGAS

Uma análise univariada (Tabela 1) mostrou que os valores basais de PASI ($p = 0,038$), DLQI ($p < 0,001$) e NAPSI ($p < 0,001$) foram significativamente maiores nos pacientes que interromperam o tratamento sistêmico. A IL-6 foi o único marcador inflamatório significativamente elevado nos pacientes que interromperam a medicação basal ($p = 0,002$).

Em nosso modelo multivariado, observamos que cada amplificação de ponto no escore DLQI elevou a chance de mudança de tratamento em 1,04 vezes com IC de 95% muito estreito (HR = 1,04; IC 95% = 1,01-1,07; $p = 0,012$). Além disso, pacientes que apresentavam níveis basais de IL-6 iguais ou acima do valor mediano da população total tiveram quase 2 vezes mais chance de interromper o tratamento sistêmico do que os pacientes com níveis mais baixos desse marcador pró-inflamatório (HR = 1,99 ; IC 95% = 1,29-3,08; $p = 0,002$) (Tabela 1 e Figura 13). Informações relacionadas à análise de subgrupos podem ser encontradas nas Tabelas 2 e 3. A análise estatística demonstrou que a sobrevida não foi influenciada pelo tipo de medicação utilizada na avaliação inicial (medicação basal) ($p=0,078$) (Tabela 4). No entanto, podemos ver uma sobrevida maior nos usuários do grupo de medicações finais do protocolo clínico de tratamento da psoríase moderada e grave, os anti-IL.

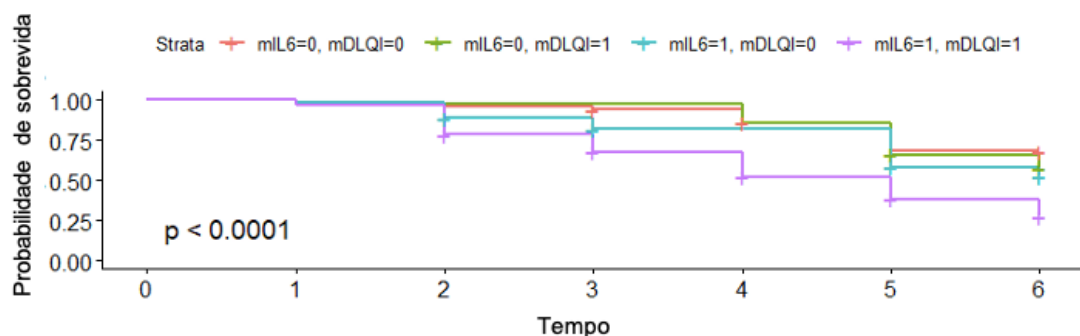


Figura 13 - Curva de sobrevida mostrando o efeito conjunto dos dois principais preditores dos níveis de interrupção da droga: interleucina IL-6 e índice de qualidade de vida dermatológica (DLQI). Pode-se observar que os pacientes com níveis mais elevados de DLQI e IL-6 tiveram quase 75% de chance de mudança do tratamento sistêmico no período de acompanhamento. mIL6 = Escores medianos de IL-6 da população atual (0 = abaixo do valor mediano; 1 = acima do valor mediano). mDLQI = pontuação DLQI da população atual; 0 = abaixo de 5; 1 = acima ou igual a 5.

Tabela 2 - Frequência e tipos de medicamentos utilizados e a proporção de pacientes que apresentaram falha terapêutica.

Medicamento basal	Falha no tratamento	Sem falha de tratamento	Total	Pacientes bioexclusivos
Sem tratamento	1	8	9	--
Fototerapia	1	4	5	--
Esteroides tópicos	25	25	50	--
Acitretina	2	5	7	--
Metotrexato	37	57	94	--
Esteroides sistêmicos	1	1	2	--
Adalimumabe	9	13	22	18
Etanercepte	13	16	29	21
Infliximabe	7	17	24	23
Ustequinumabe	3	6	9	3
Secuquinumabe	5	6	11	3
Sem imunossupressão	29	42	71	--
Imunossupressores	38	58	96	--
Clássicos				
Medicamentos Anti-TNF	29	46	75	62
Medicamentos Anti-IL	8	12	20	6

Tabela 3 - A frequência e os tipos de medicamentos utilizados e a proporção de pacientes que apresentaram infecções graves.

Medicamento basal	Infecção grave	Sem infecção grave	Total
Sem tratamento	0	9	9
Fototerapia	1	4	5
Esteroides tópicos	5	45	50
Acitretina	2	5	7
Metotrexato	14	80	94
Esteroides sistêmicos	0	2	2
Adalimumabe	2	20	22
Etanercepte	2	27	29
Infliximabe	5	19	24
Ustequinumabe	1	8	9
Secuquinumabe	2	9	11
Sem imunossupressão	8	63	71
Imunossupressores Clássicos	14	82	96
Medicamentos Anti-TNF	9	66	75
Medicamentos Anti-IL	3	17	20

Tabela 4 - Tempo de sobrevida estratificado pela droga utilizada ao momento da inclusão (droga basal)

Tratamento basal	Sobrevida em anos	
	Média (DP)	Mediana (IIQ)
	p=0,224	p=0,078
Nenhum	4,11 (1,69)	4,00 (3,00)
Tópico	4,24 (1,66)	5,00 (3,00)
Fototerapia	4,40 (1,14)	4,00 (1,00)
Acitretina	5,42 (0,79)	6,00 (1,00)
Corticóide sistêmico	5,50 (0,70)	5,50 (0,50)
Metotrexate	5,04 (1,37)	6,00 (2,00)
Adalimumabe	4,14 (1,28)	6,00 (1,00)
Etanercepte	5,00 (1,44)	6,00 (1,00)
Infliximabe	5,17 (1,09)	5,50 (1,00)
Secuquinumabe	5,09 (1,58)	6,00 (1,00)
Ustequinumabe	5,11 (1,36)	6,00 (1,00)

A sobrevida de drogas não foi influenciada por outras variáveis, como tipo de psoríase, medicamentos associados, entre outros (Tabela 1).

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A psoríase é uma doença estigmatizante e relativamente frequente em todo mundo apesar da epidemiologia não ser totalmente conhecida, especialmente nos países em desenvolvimento. Oitenta e um por cento dos países do mundo carecem de informações sobre a epidemiologia da psoríase (PARISI; ISKANDAR; KONTOPANTELIS; AUGUSTIN *et al.*, 2020). Estudos de incidência e prevalência da psoríase em homens e mulheres apresentam resultados muitas vezes contraditórios, com estudos demonstrando maior frequência no sexo feminino (EGEBERG; SKOV; GISLASON; THYSSEN *et al.*, 2017; KHALID; GLOBE; FOX; CHAU *et al.*, 2013; SPRINGATE; PARISI; KONTOPANTELIS; REEVES *et al.*, 2017; STERN; NIJSTEN; FELDMAN; MARGOLIS *et al.*, 2004), outros maior frequência no sexo masculino (ICEN; CROWSON; MCEVOY; DANN *et al.*, 2009; PLUNKETT; MERLIN; GILL; ZUO *et al.*, 1999; VENA; ALTOMARE; AYALA; BERARDESCA *et al.*, 2010). No entanto, em vários outros estudos a frequência da psoríase não difere entre os sexos (ARMSTRONG; MEHTA; SCHUPP; GONDO *et al.*, 2021; CHANG; CHEN; LIU; CHEN *et al.*, 2009; FERRÁNDIZ; BORDAS; GARCÍA-PATOS; PUIG *et al.*, 2001; TSAI; WANG; HUNG; TSAI *et al.*, 2011), o que está de acordo com os resultados deste estudo.

No Brasil o cenário não é diferente, o país conta com poucos registros, estudos epidemiológicos ou estudos de vida real. O registro de casos de psoríase não é obrigatório, o que significa que é difícil encontrar dados confiáveis sobre sua frequência na população brasileira. Portanto, não há evidências robustas de que a prevalência e a incidência de psoríase diferem entre homens e mulheres. Deve-se levar em consideração a necessidade de investigação adicional, com registros mais confiáveis, além da influência de fatores genéticos e comportamentais.

Os dados demográficos da população estudada neste trabalho estão de acordo com os encontrados na literatura. Não observou-se frequência diferente de acordo com o sexo e a média de idade dos pacientes incluídos foi próxima aos 50 anos de idade (ICEN; CROWSON; MCEVOY; DANN *et al.*, 2009).

Hábitos de vida como tabagismo e consumo de álcool também são constantemente avaliados entre os pacientes com psoríase. Vários mecanismos fisiopatológicos podem relacionar o tabagismo e a psoríase (NALDI, 2016). Por exemplo, a nicotina e outros componentes do cigarro podem estimular a diferenciação de células Th17 e a produção de IL17, bem como TNF- α , ambos os quais são fundamentais para a patogênese da doença. Estudos demonstram que além de aumentar o risco de psoríase, fumar também tem um impacto negativo na eficácia do tratamento (NALDI, 2016; ZHOU; WU; KONG; ZHAO *et al.*, 2020). No entanto 17,56% da amostra populacional deste trabalho ainda permanece com este hábito. Já o consumo de álcool foi relatado por 23,28% dos pacientes com psoríase neste estudo, apresentando uma frequência próxima da relatada por Salihbegovic et al (2021) (SALIHBEGOVIC; KURTALIC; OMERKIC, 2021). Apesar do álcool afetar a produção de citocinas pró-inflamatórias e a proliferação de queratinócitos (FARKAS; KEMÉNY, 2013), a associação do consumo de álcool com a psoríase tem sido inconsistente entre os estudos (LI; CHAN; HAN; CHLEBOWSKI *et al.*, 2023).

O consumo de álcool e o tabagismo podem afetar a psoríase, mas se deve considerar que a psoríase está relacionada a vários estigmas, preconceitos e isolamento social que também podem afetar o hábito de fumar e consumir álcool.

5.2 CITOCINAS NA PSORÍASE

A psoríase é uma doença inflamatória multisistêmica complexa (NI; LAI, 2020). É didático considerar que o início da cascata inflamatória é causado conjuntamente por estímulos de fatores ambientais associados à suscetibilidade genética (AYROLDI; BASTIANELLI; CANNARILE; PETRILLO *et al.*, 2011; REICH, 2012). Esses estímulos ativam células apresentadoras de antígenos, macrófagos e células dendríticas para produzir citocinas coordenadoras (TNF, IL-23, IFN) (AYROLDI; BASTIANELLI; CANNARILE; PETRILLO *et al.*, 2011). Posteriormente, a ativação das vias Th1 e Th17 resulta na ativação de citocinas finais, como IL-17 (FURIATI; CATARINO; SILVA; SILVA *et al.*, 2019). Finalmente, queratinócitos inflamados também expressam mediadores inflamatórios (NI; LAI, 2020).

A utilidade de medir citocinas no sangue de pacientes com problemas de pele está em debate. Embora a maioria dos estudos destaque os efeitos autócrinos e parácrinos desses mediadores na psoríase, praticamente todas as citocinas envolvidas têm um efeito semelhante ao endócrino (MIOSSEC, 2021; PAPANICOLAOU; VGONTZAS, 2000). Cataldi et al. (2019) descobriram que os mediadores plasmáticos da via Th17 eram significativamente maiores em uma população de 70 pacientes com psoríase do que em um grupo controle (CATALDI; MARI; LOZOVY; MARTINS *et al.*, 2019). A maior atuação parácrina da maioria das citocinas envolvidas na psoríase pode explicar o motivo da grande maioria dos marcadores Th1 como o TNF não estar relacionada à menor sobrevida de medicações. No entanto, isso não significa que estas citocinas não atuem na inflamação sistêmica da psoríase. Isto pode ser visto na Figura 11. Nesta análise transversal da dosagem sérica das citocinas pode ser observado um elevado perfil Th1 em pacientes com psoríase sem imunossupressão em comparação aos controles ou aos pacientes imunossuprimidos.

5.3 INTERLEUCINA 6 COMO MARCADOR PARA INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

No presente estudo, a elevação da IL-6 foi o marcador pró-inflamatório mais consistente para a interrupção do tratamento. Embora a IL-6 seja um mediador pró-inflamatório, o uso de tocilizumabe (anticorpo recombinante humanizado contra o receptor da IL-6) na psoríase levou a resultados imprevisíveis (HAYAKAWA; IZUMI; HIGASHIDA-KONISHI; USHIKUBO *et al.*, 2019; HUGHES; CHINOY, 2013). Estudos que avaliaram o ambiente inflamatório da pele falharam em incluir a expressão de IL-6 na principal via patogênica da psoríase. Nakajima et al. (2010), descobriram que a IL-6 não era crucial para o desenvolvimento de psoríase independente de células T em um modelo murino. O mesmo resultado foi encontrado para IL-17, um dos principais alvos para o tratamento da psoríase, mostrando que o perfil inflamatório humano pode ser imprevisível (NAKAJIMA; MATSUKI; KOMINE; ASAHINA *et al.*, 2010).

Curiosamente, de acordo com nossos achados, dados anteriores que avaliaram populações menores reforçam o papel da IL-6 circulante na previsão da resposta ao tratamento na psoríase. Zalewska et al. (2006) descobriram que os níveis plasmáticos de IL-6 estavam consistentemente elevados em 106 pacientes com psoríase não tratados e que níveis elevados desses mediadores estavam relacionados a uma má resposta ao tratamento (ZALEWSKA; GŁOWACKA; WYCZÓŁKOWSKA; TCHÓRZEWSKI *et al.*, 2006). Além disso, outros estudos relacionaram os níveis de IL-6 circulante ao perfil de inflamação sistêmica de pacientes com psoríase, incluindo a ocorrência de artrite psoriásica e dislipidemia (MURAMATSU; KUBO; NISHIDA; MORITA, 2017; PIETRZAK; CHABROS; GRYWALSKA; PIETRZAK *et al.*, 2020).

É possível que a IL-6 não seja muito importante para desencadear a cascata inflamatória da psoríase no ambiente cutâneo, mas seu efeito supressor sobre as células T reguladoras pode explicar por que esse mediador é um marcador mais importante para a resposta ao tratamento (GOODMAN; LEVINE; MASSARI; SUGIYAMA *et al.*, 2009). Além disso, estudos anteriores mostraram que a IL-6 é um dos mediadores inflamatórios com os efeitos sistêmicos mais importantes (PAPANICOLAOU; VGONTZAS, 2000). A modulação conjunta de IL-6 e outras citocinas, como conseguida pelos inibidores da Janus quinase, pode ser uma estratégia interessante para casos refratários, como demonstrado por ensaios clínicos de fase 2 (KRUEGER; CLARK; SUÁREZ-FARIÑAS; FUENTES-DUCULAN *et al.*, 2016).

5.4 OUTROS MEDIADORES RELEVANTES

Outros mediadores importantes para a psoríase, bem como outras características clínicas não foram bons preditores para a resposta terapêutica. Isto pode ser explicado pelo já citado efeito parácrino das citocinas e pela grande variabilidade das características clínicas como sexo, idade, dentre outros. Os medicamentos clássicos, principalmente o metotrexato, foram associados a níveis mais baixos de TNF- α e IL-17 (Figuras 11 e 12). Considerando que o metotrexato é clinicamente menos eficaz do que os biológicos, levantamos a hipótese de que uma

supressão intensa dos dois principais mediadores da psoríase não está diretamente correlacionada com as respostas ao tratamento. Por outro lado, pacientes que respondem ao metotrexato podem apresentar quadros mais leves de psoríase e, conseqüentemente, níveis mais baixos de TNF- α e IL-17. Infelizmente, no presente estudo não medimos as citocinas inflamatórias em diferentes momentos. A avaliação seriada de longo prazo desses marcadores pode oferecer melhores pistas relacionadas à patogênese da psoríase.

5.5 SOBREVIDA DE DROGAS

O tipo de medicação utilizada não influenciou a sobrevida do tratamento basal conforme análise estatística (sem significância estatística). Apesar disso, a Tabela 4 demonstra tendência de maior sobrevida nos usuários de imunobiológicos, principalmente nos usuários de medicações anti-IL. Isto corrobora os resultados dos ensaios clínicos pivotais para o lançamento e registro de imunobiológicos que mostram a revolução com alta efetividade destes medicamentos (KIMBALL; GORDON; FAKHARZADEH; YEILDING *et al.*, 2012; LANGLEY; ELEWSKI; LEBWOHL; REICH *et al.*, 2014; LANGLEY; LEBWOHL; KRUEGER; SZAPARY *et al.*, 2015; SAURAT; STINGL; DUBERTRET; PAPP *et al.*, 2008). A falta de diferença estatística pode ser um resultado do reduzido tamanho amostral quando as populações são subdivididas. Além disso, deve ser considerado que os imunobiológicos, apesar de mais efetivos, também são prescritos para casos mais graves.

A qualidade de vida (DLQI) teve a maior influência na sobrevida medicamentosa entre os escores clínicos avaliados. No presente estudo, escores ruins de marcadores clínicos tradicionais, incluindo PASI, DLQI e NAPSI, foram significativamente relacionados à redução da sobrevida do medicamento. Esse resultado era esperado, uma vez que esses parâmetros são preditores internacionalmente reconhecidos de troca de medicamentos e os protocolos nacionais orientam troca de medicação com DLQI acima de 10. Corroborando recentes publicações que tem alvos terapêuticos mais agressivos (DLQI abaixo de 5 por exemplo) (ARMSTRONG; REICH; FOLEY; HAN *et al.*, 2019), demonstramos, no presente estudo, que DLQI foi inversamente relacionado com a sobrevida da droga

(Tabela 1) e que casos com DLQI menores de 5 tiveram maior sobrevida como demonstrado na Figura 13.

5.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação de qualquer estudo de coorte é a presença de fatores de confusão que não podem ser tratados por randomização. No entanto, os resultados de IL-6 foram consistentes tanto na análise laboratorial quanto na análise univariada e no modelo multivariado. Esse resultado também representa uma reprodução de estudos anteriores em populações menores (MURAMATSU; KUBO; NISHIDA; MORITA, 2017). Além disso, um dos nossos objetivos era apenas medir os níveis basais de citocinas como marcadores de longo prazo para a gravidade da psoríase. Múltiplas medições em diferentes momentos podem ajudar a elucidar o papel dos biomarcadores sanguíneos na evolução da psoríase e na resposta ao tratamento sistêmico.

6 CONCLUSÃO

1. Os dados demonstrados no presente estudo demonstram um perfil demográfico semelhante ao descrito pela literatura.
2. Tabagismo foi relatado por 17,56% dos pacientes e o consumo de álcool por 23,28%.
3. Não houve diferença estatisticamente significativa de sobrevida entre os diferentes tratamentos sistêmicos utilizados para a psoríase moderada a grave, mostrando que os critérios clínicos do PCDT estão, provavelmente, bem colocados para a prática brasileira.
4. A interrupção da medicação antes do final do seguimento do estudo foi identificada em 122 (46,56%) pacientes.
5. Oitenta e oito (33,58%) pacientes tiveram falha isolada do tratamento.
6. Dezoito (6,87%) pacientes tiveram uma infecção grave isolada que levou à suspensão do tratamento.
7. O perfil de citocinas Th1 foi predominante nos pacientes com psoríase e a IL-6 foi o principal marcador de interrupção do tratamento basal.
8. A má qualidade de vida e o nível sérico basal elevado de IL-6 previram a interrupção do tratamento em pacientes com psoríase moderada a grave. Embora a IL-6 não seja o mediador mais importante da via inflamatória no ambiente da pele, é um biomarcador candidato interessante para prever a resposta ao tratamento da psoríase.

REFERÊNCIAS

- AFFLECK, A.; GOUDIE, A.; SMITH, R. Comment on 'Fatal, incidental, idiopathic pulmonary fibrosis in a patient receiving long-term low-dose methotrexate for psoriasis': reply from author. **Clin Exp Dermatol**, 44, n. 5, p. 593-594, Jul 2019.
- AMATYA, B.; WENNERSTEN, G.; NORDLIND, K. Patients' perspective of pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 22, n. 7, p. 822-826, Jul 2008.
- ARECHALDE, A.; SAURAT, J. H. Management of psoriasis: the position of retinoid drugs. **BioDrugs**, 13, n. 5, p. 327-333, May 2000.
- ARICAN O, ARAL M, SASMAZ S, CIRAGIL P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. **Mediators Inflamm**. 24, (5):273-9, Oct 2005.
- ARMSTRONG, A. W.; MEHTA, M. D.; SCHUPP, C. W.; GONDO, G. C. *et al.* Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. **JAMA Dermatol**, 157, n. 8, p. 940-946, Aug 01 2021.
- ARMSTRONG, A. W.; PUIG, L.; JOSHI, A.; SKUP, M. *et al.* Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. **JAMA Dermatol**, 156, n. 3, p. 258-269, Mar 01 2020.
- ARMSTRONG, A. W.; READ, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. **JAMA**, 323, n. 19, p. 1945-1960, May 19 2020.
- ARMSTRONG, A. W.; REICH, K.; FOLEY, P.; HAN, C. *et al.* Improvement in Patient-Reported Outcomes (Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Symptoms and Signs Diary) with Guselkumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies. **Am J Clin Dermatol**, 20, n. 1, p. 155-164, Feb 2019.
- ARNONE, M.; TAKAHASHI, M. D. F.; CARVALHO, A. V. E.; BERNARDO, W. M. *et al.* Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology. **An Bras Dermatol**, 94, n. 2 Suppl 1, p. 76-107, Apr 2019.
- AYROLDI, E.; BASTIANELLI, A.; CANNARILE, L.; PETRILLO, M. G. *et al.* A pathogenetic approach to autoimmune skin disease therapy: psoriasis and biological drugs, unresolved issues, and future directions. **Curr Pharm Des**, 17, n. 29, p. 3176-3190, 2011.
- AZEVEDO, A; TORRES, T. Clinical efficacy and safety of ixekizumab for treatment of psoriasis. **Actas Dermosifiliogr**, 108, n. 4, p. 305-314, 2017.
- BACHELEZ, H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. **Acta Derm Venereol**, 100, n. 3, p. adv00034, Jan 30 2020.

- BAKSHI, H.; NAGPAL, M.; SINGH, M.; DHINGRA, G. A. *et al.* Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Review of Entire Therapies. **Curr Drug Saf**, 15, n. 2, p. 82-104, 2020.
- BALAK, D. M. W.; GERDES, S.; PARODI, A.; SALGADO-BOQUETE, L. Long-term Safety of Oral Systemic Therapies for Psoriasis: A Comprehensive Review of the Literature. **Dermatol Ther (Heidelb)**, 10, n. 4, p. 589-613, Aug 2020.
- BELLINATO, F.; GISONDI, P.; FASSIO, A.; GIROLOMONI, G. Central Pain Sensitization in Patients with Chronic Plaque Psoriasis. **Dermatol Ther (Heidelb)**, Mar 29 2023.
- BILAL, J.; BERLINBERG, A.; BHATTACHARJEE, S.; TROST, J. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. **J Dermatolog Treat**, 29, n. 6, p. 569-578, Sep 2018.
- BLAUVELT, A. Ixekizumab: a new anti-IL-17A monoclonal antibody therapy for moderate-to-severe plaque psoriasis. **Expert Opin Bioltherm** 16 n. 2, p. 255-263, 2016.
- BOEHNCKE, W. H.; SCHÖN, M. P. Psoriasis. **Lancet**, 386, n. 9997, p. 983-994, Sep 05 2015.
- BRANISTEANU, D. E.; COJOCARU, C.; DIACONU, R.; PORUMB, E. A. *et al.* Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). **Exp Ther Med**, 23, n. 3, p. 201, Mar 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase, p. 79, 2020.
- BROWN, S. M.; ALJEFRI, K.; WAAS, R.; HAMPTON, P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. **J Dermatolog Treat**, 30, n. 1, p. 2-18, Feb 2019.
- BUCCHERI, L.; KATCHEN, B. R.; KARTER, A. J.; COHEN, S. R. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. **Arch Dermatol**, 133, n. 6, p. 711-715, Jun 1997.
- BURMESTER, G. R.; PANACCIONE, R.; GORDON, K. B.; MCILRAITH, M. J. *et al.* Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. **Ann Rheum Dis**, 72, n. 4, p. 517-524, Apr 2013.

CARRASCOSA, J. M.; NOTARIO, J. Drug survival in biologic therapy. Do we know what it means? Can we calculate it? **Actas Dermosifiliogr**, 105, n. 8, p. 729-733, Oct 2014.

CARRETERO, G.; PUIG, L.; DEHESA, L.; CARRASCOSA, J. M. *et al.* [Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis]. **Actas Dermosifiliogr**, 101, n. 7, p. 600-613, Sep 2010.

CARRETERO, G.; RIBERA, M.; BELINCHÓN, I.; CARRASCOSA, J. M. *et al.* Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. **Actas Dermosifiliogr**, 104, n. 7, p. 598-616, Sep 2013.

CATALDI, C.; MARI, N. L.; LOZOVYOY, M. A. B.; MARTINS, L. M. M. *et al.* Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors. **Inflamm Res**, 68, n. 7, p. 557-567, Jul 2019.

CHANG, Y. T.; CHEN, T. J.; LIU, P. C.; CHEN, Y. C. *et al.* Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. **Acta Derm Venereol**, 89, n. 3, p. 262-266, 2009.

CHAT, V. S.; KEARNS, D. G.; UPPAL, S. K.; HAN, G. *et al.* Management of Psoriasis With Topicals: Applying the 2020 AAD-NPF Guidelines of Care to Clinical Practice. **Cutis**, 110, n. 2 Suppl, p. 8-14, Aug 2022.

CHEN, Y. C.; HUANG, Y. T.; YANG, C. C.; LAI, E. C. *et al.* Real-world efficacy of biological agents in moderate-to-severe plaque psoriasis: An analysis of 75 patients in Taiwan. **PLoS One**, 15, n. 12, p. e0244620, 2020.

CHHABRA, S.; DOGRA, S.; SHARMA, K.; RAYCHAUDHURI, S. K. *et al.* Recent Update on Immunopathogenesis of Psoriasis. **Indian J Dermatol**, 67, n. 4, p. 360-373, 2022.

CHIRICOZZI, A.; ANTONIOLI, L.; PANDURI, S.; FORNAI, M. *et al.* Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. **Expert Opin Biol Ther**, 19, n. 1, p. 1-8, Jan 2019.

CIOCON, D. H.; HORN, E. J.; KIMBALL, A. B. Quality of life and treatment satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis and patients with psoriasis only : results of the 2005 Spring US National Psoriasis Foundation Survey. **Am J Clin Dermatol**, 9, n. 2, p. 111-117, 2008.

COLOMBO, D.; EGAN, C. G. Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies. **Int J Immunopathol Pharmacol**, 23, n. 4, p. 1177-1183, 2010.

DE RIE, M. A.; GOEDKOOP, A. Y.; BOS, J. D. Overview of psoriasis. **Dermatol Ther**, 17, n. 5, p. 341-349, 2004.

DOBLER, CC. Biologic agents and tuberculosis. **Microbiol Spectr.**, 4, n 6, p. 1-12, Dec 2016

DUARTE, I.; CUNHA, J. A.; BEDRIKOW, R. B.; LAZZARINI, R. What is the most common phototherapy prescription for psoriasis: NB-UVB or PUVA? Prescription behavior. **An Bras Dermatol**, 84, n. 3, p. 244-248, Jul 2009.

EGEBERG, A.; SKOV, L.; GISLASON, G. H.; THYSSEN, J. P. *et al.* Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. **Acta Derm Venereol**, 97, n. 7, p. 808-812, Jul 06 2017.

EISSING, L.; RUSTENBACH, S. J.; KRENSEL, M.; ZANDER, N. *et al.* Psoriasis registries worldwide: systematic overview on registry publications. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 30, n. 7, p. 1100-1106, Jul 2016.

ERRICHETTI, E.; STINCO, G. Clinical and dermoscopic response predictors in psoriatic patients undergoing narrowband ultraviolet B phototherapy: results from a prospective study. **Int J Dermatol**, 57, n. 6, p. 681-686, Jun 2018.

FARKAS, A.; KEMÉNY, L. Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: a focus on patients with psoriasis. **Skin Pharmacol Physiol**, 26, n. 3, p. 119-126, 2013.

FELDMAN, S. R.; KRUEGER, G. G. Psoriasis assessment tools in clinical trials. **Ann Rheum Dis**, 64 Suppl 2, n. Suppl 2, p. ii65-68; discussion ii69-73, Mar 2005.

FERRELI, C.; PINNA, A. L.; PILLONI, L.; TOMASINI, C. F. *et al.* Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. **G Ital Dermatol Venereol**, 153, n. 2, p. 173-184, Apr 2018.

FERRÁNDIZ, C.; BORDAS, X.; GARCÍA-PATOS, V.; PUIG, S. *et al.* Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 15, n. 1, p. 20-23, Jan 2001.

FINLAY, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. **Br J Dermatol**, 152, n. 5, p. 861-867, May 2005.

FRAGOULIS, G. E.; CONWAY, R.; NIKIPHOROU, E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature. **Rheumatology (Oxford)**, 58, n. 11, p. 1900-1906, Nov 01 2019.

FRANÇA, T. F.; DINIZ, A. V.; SILVA, I. L. D.; CARVALHO, R. R. P. C. *et al.* Phototherapy with PUVA: Versatility and efficacy in dermatoses. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, 63, n. 5, p. 393-396, May 2017.

FURIATI, S. C.; CATARINO, J. S.; SILVA, M. V.; SILVA, R. F. *et al.* Th1, Th17, and Treg Responses are Differently Modulated by TNF- α Inhibitors and Methotrexate in Psoriasis Patients. **Sci Rep**, 9, n. 1, p. 7526, May 17 2019.

GALVÁN-BANQUERI, M.; MARÍN GIL, R.; SANTOS RAMOS, B.; BAUTISTA PALOMA, F. J. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. **J Clin Pharm Ther**, 38, n. 2, p. 121-130, Apr 2013.

GIROLOMONI, G.; MROWIETZ, U.; PAUL, C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. **Br J Dermatol**, 167, n. 4, p. 717-724, Oct 2012.

GISONDI, P.; BELLINATO, F.; GIROLOMONI, G. Topographic Differential Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis: Challenges and Tricks. **J Clin Med**, 9, n. 11, Nov 08 2020.

GOLIŃSKA, J.; SAR-POMIAN, M.; RUDNICKA, L. Dermoscopic features of psoriasis of the skin, scalp and nails - a systematic review. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 33, n. 4, p. 648-660, Apr 2019.

GOODMAN, W. A.; LEVINE, A. D.; MASSARI, J. V.; SUGIYAMA, H. *et al.* IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. **J Immunol**, 183, n. 5, p. 3170-3176, Sep 01 2009.

GORDON, K. B.; BLAUVELT, A.; PAPP, KA; LANGLEY, RG. *et al.* Phase 3 Trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. **N Engl J Med**, 28; 375(4), p. 345-356, Jul, 2016.

GORDON, K. B.; STROBER, B.; LEBWOHL, M.; AUGUSTIN, M. *et al.* Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. **Lancet**, 392, n. 10148, p. 650-661, Aug 25 2018.

GOTTLIEB, A. B.; GROSSMAN, R. M.; KHANDKE, L.; CARTER, D. M. *et al.* Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. **J Invest Dermatol**, 98, n. 3, p. 302-309, Mar 1992.

GUPTA, A. K.; DAIGLE, D.; LYONS, D. C. Network Meta-analysis of Treatments for Chronic Plaque Psoriasis in Canada. **J Cutan Med Surg**, 18, n. 6, p. 371-378, Nov 2014.

GÓMEZ-GARCÍA, F.; EPSTEIN, D.; ISLA-TEJERA, B.; LORENTE, A. *et al.* Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. **Br J Dermatol**, 176, n. 3, p. 594-603, Mar 2017.

HAYAKAWA, M.; IZUMI, K.; HIGASHIDA-KONISHI, M.; USHIKUBO, M. *et al.* Tocilizumab-induced psoriasis-like eruption resolved by shortening the dose interval in a patient with rheumatoid arthritis: a case-based review. **Rheumatol Int**, 39, n. 1, p. 161-166, Jan 2019.

HOLSTEIN, J.; FEHRENBACHER, B.; BRÜCK, J.; MÜLLER-HERMELINK, E. *et al.* Anthralin modulates the expression pattern of cytokeratins and antimicrobial peptides by psoriatic keratinocytes. **J Dermatol Sci**, 87, n. 3, p. 236-245, Sep 2017.

HUGHES, M.; CHINOY, H. Successful use of tocilizumab in a patient with psoriatic arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, 52, n. 9, p. 1728-1729, Sep 2013.

HUNTER, C. A.; JONES, S. A. Corrigendum: IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. **Nat Immunol**, 18, n. 11, p. 1271, Oct 18 2017.

ICEN, M.; CROWSON, C. S.; MCEVOY, M. T.; DANN, F. J. *et al.* Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. **J Am Acad Dermatol**, 60, n. 3, p. 394-401, Mar 2009.

JABBAR-LOPEZ, Z. K.; YIU, Z. Z. N.; WARD, V.; EXTON, L. S. *et al.* Re: Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **J Invest Dermatol**, 137, n. 12, p. 2644-2646, Dec 2017.

JACOBI, A.; MAYER, A.; AUGUSTIN, M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. **Dermatol Ther (Heidelb)**, 5, n. 1, p. 1-18, Mar 2015.

JEFFES, E. W.; MCCULLOUGH, J. L.; PITTELKOW, M. R.; MCCORMICK, A. *et al.* Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. **J Invest Dermatol**, 104, n. 2, p. 183-188, Feb 1995.

JRC, F.; AR, A.; LMZ, J.; OH, S. *et al.* Importância da variação do PASI realizado por diversos observadores. **An Bras Dermatol**, v.85, p. 625-629.

KALB, R. E.; STROBER, B.; WEINSTEIN, G.; LEBWOHL, M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. **J Am Acad Dermatol**, 60, n. 5, p. 824-837, May 2009.

KHALID, J. M.; GLOBE, G.; FOX, K. M.; CHAU, D. *et al.* Treatment and referral patterns for psoriasis in United Kingdom primary care: a retrospective cohort study. **BMC Dermatol**, 13, p. 9, Aug 19 2013.

KIMBALL, A. B.; GORDON, K. B.; FAKHARZADEH, S.; YEILDING, N. *et al.* Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. **Br J Dermatol**, 166, n. 4, p. 861-872, Apr 2012.

KRUEGER, J.; CLARK, J. D.; SUÁREZ-FARIÑAS, M.; FUENTES-DUCULAN, J. *et al.* Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: A randomized phase 2 study. **J Allergy Clin Immunol**, 137, n. 4, p. 1079-1090, Apr 2016.

KRUEGER, J. G.; FERRIS, L. K.; MENTER, A.; WAGNER, F. *et al.* Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J Allergy Clin Immunol**, 136, n. 1, p. 116-124.e117, Jul 2015.

LACOUR, M.; MEHTA-NIKHAR, B.; ATHERTON, D. J.; HARPER, J. I. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. **Br J Dermatol**, 134, n. 6, p. 1023-1029, Jun 1996.

LALLAS, A.; ARGENZIANO, G.; ZALAUDEK, I.; APALLA, Z. *et al.* Dermoscopic hemorrhagic dots: an early predictor of response of psoriasis to biologic agents. **Dermatol Pract Concept**, 6, n. 4, p. 7-12, Oct 2016.

LALLAS, A.; KYRGIDIS, A.; TZELLOS, T. G.; APALLA, Z. *et al.* Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. **Br J Dermatol**, 166, n. 6, p. 1198-1205, Jun 2012.

LANGLEY, R. G.; ELEWSKI, B. E.; LEBWOHL, M.; REICH, K. *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. **N Engl J Med**, 371, n. 4, p. 326-338, Jul 24 2014.

LANGLEY, R. G.; LEBWOHL, M.; KRUEGER, G. G.; SZAPARY, P. O. *et al.* Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. **Br J Dermatol**, 172, n. 5, p. 1371-1383, 2015.

LEBWOHL, M.; PAPP, K.; HAN, C.; SCHENKEL, B. *et al.* Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. **Br J Dermatol**, 162, n. 1, p. 137-146, Jan 2010.

LEONARDI, C.; MAARI, C.; PHILIPP, S.; GOLDBLUM, O. *et al.* Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study. **J Am Acad Dermatol**, 79: 824-830, Nov 2018.

LI, W.; CHAN, A. A.; HAN, J.; CHLEBOWSKI, R. T. *et al.* Alcohol and Smoking Cessation as Potential Modulators for Smoking-Associated Psoriasis Risk in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. **Am J Clin Dermatol**, 24, n. 2, p. 325-332, Mar 2023.

LI, W.; GHAMRAWI, R.; HAIDARI, W.; FELDMAN, S. R. Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. **Ann Pharmacother**, 54, n. 4, p. 380-387, Apr 2020.

LICHTENSTEIN, L.; RON, Y.; KIVITY, S.; BEN-HORIN, S. *et al.* Infliximab-related infusion reactions: systemic review. **J Crohns Colitis**, 9, n. 9, p 806-815, Sep 2015.

LIMA, E. C.; BOZA, J. C.; PALOMINOS, P. E.; XAVIER, R. M. *et al.* Survival of immunobiological drugs in psoriasis: preliminary data from a Tertiary Hospital experience in Southern Brazil. **An Bras Dermatol**, 96, n. 3, p. 376-379, 2021.

LOCKWOOD, S. J.; PRENS, L. M.; KIMBALL, A. B. Adverse Reactions to Biologics in Psoriasis. **Curr Probl Dermatol**, 53, p. 1-14, 2018.

LY, K.; BECK, K. M.; SMITH, M. P.; THIBODEAUX, Q. *et al.* Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. **Psoriasis (Auckl)**, 9, p. 37-42, 2019.

MAATY, A. S.; GOMAA, A. H.; MOHAMMED, G. F.; YOUSSEF, I. M. *et al.* Assessment of female sexual function in patients with psoriasis. **J Sex Med**, 10, n. 6, p. 1545-1548, Jun 2013.

MAHIL SK; CAPON F; BARKER JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. **Semin Immunopathol**, 38(1):11-27, Jan 2016.

MARKHAM, A. Guselkumab: First Global Approval. **Drugs**, 77(13): 1487-1492, 2017.

MCINNES, I. B.; CHAKRAVARTY, S. D.; APAOLAZA, I.; KAFKA, S. *et al.* Efficacy of ustekinumab in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis by prior treatment exposure and disease duration: data from PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. **RMD Open**, 5, n. 2, p. e000990, 2019.

MEEUWIS, K. A.; DE HULLU, J. A.; MASSUGER, L. F.; VAN DE KERKHOF, P. C. *et al.* Genital psoriasis: A systematic literature review on this hidden skin disease. **Acta Derm Venereol**, 91, n. 1, p. 5-11, Jan 2011.

MEEUWIS, K. A. P.; POTTS BLEAKMAN, A.; VAN DE KERKHOF, P. C. M.; DUTRONC, Y. *et al.* Prevalence of genital psoriasis in patients with psoriasis. **J Dermatolog Treat**, 29, n. 8, p. 754-760, Dec 2018.

MEIER, M.; SHETH, P. B. Clinical spectrum and severity of psoriasis. **Curr Probl Dermatol**, 38, p. 1-20, 2009.

MENTER, A.; GOTTLIEB, A.; FELDMAN, S. R.; VAN VOORHEES, A. S. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. **J Am Acad Dermatol**, 58, n. 5, p. 826-850, May 2008.

MENTER, A.; KORMAN, N. J.; ELMETS, C. A.; FELDMAN, S. R. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. **J Am Acad Dermatol**, 60, n. 4, p. 643-659, Apr 2009.

MENTER, A.; KORMAN, N. J.; ELMETS, C. A.; FELDMAN, S. R. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. **J Am Acad Dermatol**, 62, n. 1, p. 114-135, Jan 2010.

MENTER, A.; KORMAN, N. J.; ELMETS, C. A.; FELDMAN, S. R. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of

care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. **J Am Acad Dermatol**, 61, n. 3, p. 451-485, Sep 2009.

MENTER, A.; STROBER, B. E.; KAPLAN, D. H.; KIVELEVITCH, D. *et al.* Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. **J Am Acad Dermatol**, 80, n. 4, p. 1029-1072, Apr 2019.

MENTER, A.; THAÇI, D.; WU, J. J.; ABRAMOVITS, W. *et al.* Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab for Moderate to Severe Psoriasis: Results from 7-Year Interim Analysis of the ESPRIT Registry. **Dermatol Ther (Heidelb)**, 7, n. 3, p. 365-381, Sep 2017.

MENTER, A.; TYRING, S. K.; GORDON, K.; KIMBALL, A. B. *et al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. **J Am Acad Dermatol**, 58, n. 1, p. 106-115, Jan 2008.

MIOSSEC, P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: a historical perspective from discovery to targeting. **Cell Mol Immunol**, 18, n. 4, p. 860-865, Apr 2021.

MOHD NOOR, A. A.; AZLAN, M.; MOHD REDZWAN, N. Orchestrated Cytokines Mediated by Biologics in Psoriasis and Its Mechanisms of Action. **Biomedicines**, 10, n. 2, Feb 20 2022.

MOTA, C. C. F.; ROMITI, R.; ARNONE, M.; HIRAYAMA, A. L. D. S. *et al.* Therapeutic response and survival time of immunobiologics in patients with moderate to severe psoriasis. **An Bras Dermatol**, 97, n. 1, p. 112-115, 2022.

MROWIETZ, U.; LEONARDI, C. L.; GIROLOMONI, G.; TOTH, D. *et al.* Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). **J Am Acad Dermatol**, 73, n. 1, p. 27-36.e21, Jul 2015.

MUMOLI, N.; VITALE, J.; GAMBACCINI, L.; SABATINI, S. *et al.* Erythrodermic psoriasis. **QJM**, 107, n. 4, p. 315, Apr 2014.

MURAMATSU, S.; KUBO, R.; NISHIDA, E.; MORITA, A. Serum interleukin-6 levels in response to biologic treatment in patients with psoriasis. **Mod Rheumatol**, 27, n. 1, p. 137-141, Jan 2017.

NAKAJIMA, A.; MATSUKI, T.; KOMINE, M.; ASAHINA, A. *et al.* TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in Il1rn^{-/-} mice. **J Immunol**, 185, n. 3, p. 1887-1893, Aug 01 2010.

NALDI, L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. **Clin Dermatol**, 28, n. 1, p. 67-72, 2010.

NALDI, L. Psoriasis and smoking: links and risks. **Psoriasis (Auckl)**, 6, p. 65-71, 2016.

- NALDI, L.; GAMBINI, D. The clinical spectrum of psoriasis. **Clin Dermatol**, 25, n. 6, p. 510-518, 2007.
- NAST, A.; GISONDI, P.; ORMEROD, A. D.; SAIAG, P. *et al.* European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 29, n. 12, p. 2277-2294, Dec 2015.
- NAST, A.; JACOBS, A.; ROSUMECK, S.; WERNER, R. N. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Invest Dermatol**, 135, n. 11, p. 2641-2648, Nov 2015.
- NAVARINI, A. A.; BURDEN, A. D.; CAPON, F.; MROWIETZ, U. *et al.* European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 31, n. 11, p. 1792-1799, Nov 2017.
- NI, X.; LAI, Y. Keratinocyte: A trigger or an executor of psoriasis? **J Leukoc Biol**, 108, n. 2, p. 485-491, Aug 2020.
- NO, D. J.; INKELES, M. S.; AMIN, M.; WU, J. J. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. **J Dermatolog Treat**, 29, n. 5, p. 460-466, Aug 2018.
- ORTIZ, Z.; SHEA, B.; SUAREZ ALMAZOR, M.; MOHER, D. *et al.* Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, p. CD000951, 2000.
- ORTIZ-SALVADOR, J. M.; FERRER, D. S.; SANELEUTERIO-TEMPORAL, M.; VICTORIA MARTÍNEZ, A. M. *et al.* Photocarcinogenic Risk Associated With Narrowband UV-B Phototherapy: An Epidemiologic Study in a Tertiary Care Hospital. **Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)**, 109, n. 4, p. 340-345, May 2018.
- PAN, M.; HEINECKE, G.; BERNARDO, S.; TSUI, C. *et al.* Urea: a comprehensive review of the clinical literature. **Dermatol Online J**, 19, n. 11, p. 20392, Nov 15 2013.
- PAPANICOLAOU, D. A.; VGONTZAS, A. N. Interleukin-6: the endocrine cytokine. **J Clin Endocrinol Metab**, 85, n. 3, p. 1331-1333, Mar 2000.
- PARISI, R.; ISKANDAR, I. Y. K.; KONTOPANTELIS, E.; AUGUSTIN, M. *et al.* National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. **BMJ**, 369, p. m1590, May 28 2020.
- PAUL, C.; GOURRAUD, P. A.; BRONSARD, V.; PREY, S. *et al.* Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 24 Suppl 2, p. 2-9, Apr 2010.
- PAUL, C.; LACOUR, J. P.; TEDREMETS, L.; KREUTZER, K. *et al.* Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a

randomized, controlled trial (JUNCTURE). **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 29, n. 6, p. 1082-1090, Jun 2015.

PAYNE, J.; HABET, K. A.; PONA, A.; FELDMAN, S. R. A Review of Topical Corticosteroid Foams. **J Drugs Dermatol**, 18, n. 8, p. 756-770, Aug 01 2019.

PIETRZAK, A.; CHABROS, P.; GRYWALSKA, E.; PIETRZAK, D. *et al.* Serum concentration of interleukin 6 is related to inflammation and dyslipidemia in patients with psoriasis. **Postepy Dermatol Alergol**, 37, n. 1, p. 41-45, Feb 2020.

PLUNKETT, A.; MERLIN, K.; GILL, D.; ZUO, Y. *et al.* The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. **Int J Dermatol**, 38, n. 12, p. 901-908, Dec 1999.

PRADHAN, S.; SIRKA, C. S.; ROUT, A. N.; DASH, G. *et al.* Acute Methotrexate Toxicity Due to Overdosing in Psoriasis: A Series of Seven Cases. **Indian Dermatol Online J**, 10, n. 1, p. 64-68, 2019.

PUZENAT, E.; BRONSARD, V.; PREY, S.; GOURRAUD, P. A. *et al.* What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 24 Suppl 2, p. 10-16, Apr 2010.

R, R. **Compêndio de psoríase: tratamentos tópicos**. 2 Ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

RACHAKONDA, T. D.; SCHUPP, C. W.; ARMSTRONG, A. W. Psoriasis prevalence among adults in the United States. **J Am Acad Dermatol**, 70, n. 3, p. 512-516, Mar 2014.

REICH, K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 26 Suppl 2, p. 3-11, Mar 2012.

REICH, K.; BURDEN, A. D.; EATON, J. N.; HAWKINS, N. S. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. **Br J Dermatol**, 166, n. 1, p. 179-188, Jan 2012.

REICH, K.; GOODERHAM, M.; THAÇI, D.; CROWLEY, J. J. *et al.* Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. **Lancet**, 394, n. 10198, p. 576-586, Aug 17 2019.

ROMITI, R. Biológicos na psoríase. In: BELDA, W; DI CHIACCHIO N; CRIADO PR. **Biológicos na dermatologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, p.13-29, 2017

ROMITI, R. **Compêndio de psoríase: tratamentos tópicos**. 2a ed. Rio de Janeiro: 2013.

ROMITI, R.; CARVALHO, A. V. E.; DUARTE, G. V.; DERMATOLOGIA, G. D. T. D. C. B. D. P. D. S. B. D. Brazilian Consensus on Psoriasis 2020 and Treatment Algorithm

of the Brazilian Society of Dermatology. **An Bras Dermatol**, 96, n. 6, p. 778-781, 2021.

ROMITI, R.; MARAGNO, L.; ARNONE, M.; TAKAHASHI, M. D. Psoriasis in childhood and adolescence. **An Bras Dermatol**, 84, n. 1, p. 9-20, 2009.

ROSMARIN, D. M.; LEBWOHL, M.; ELEWSKI, B. E.; GOTTLIEB, A. B. *et al.* Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. **J Am Acad Dermatol**, 62, n. 5, p. 838-853, May 2010.

SAGGINI, A.; CHIMENTI, S.; CHIRICOZZI, A. IL-6 as a druggable target in psoriasis: focus on pustular variants. **J Immunol Res**, 2014, p. 964069, 2014.

SALGADO-BOQUETE, L.; CARRASCOSA, J. M.; LLAMAS-VELASCO, M.; RUIZ-VILLAVARDE, R. *et al.* A New Classification of the Severity of Psoriasis: What's Moderate Psoriasis? **Life (Basel)**, 11, n. 7, Jun 29 2021.

SALIHBEGOVIC, E. M.; KURTALIC, N.; OMERKIC, E. Smoking Cigarettes and Consuming Alcohol in Patients with Psoriasis. **Mater Sociomed**, 33, n. 1, p. 30-33, Mar 2021.

SARASWAT, P. K.; GARG, A.; MISHRA, D.; GARG, S. A study of pattern of nonvenereal genital dermatoses of male attending skin OPD at a tertiary care center. **Indian J Sex Transm Dis AIDS**, 35, n. 2, p. 129-134, 2014.

SAURAT, J. H.; STINGL, G.; DUBERTRET, L.; PAPP, K. *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). **Br J Dermatol**, 158, n. 3, p. 558-566, Mar 2008.

SBIDIAN, E.; CHAIMANI, A.; GARCIA-DOVAL, I.; DO, G. *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. **Cochrane Database Syst Rev**, 12, n. 12, p. CD011535, Dec 22 2017.

SBIDIAN, E.; CHAIMANI, A.; GARCIA-DOVAL, I.; DONEY, L. *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. **Cochrane Database Syst Rev**, 5, n. 5, p. CD011535, May 23 2022.

SCHIELEIN, M. C.; TIZEK, L.; SCHUSTER, B.; ZIEHFREUND, S. *et al.* Genital Psoriasis and Associated Factors of Sexual Avoidance - A People-centered Cross-sectional Study in Germany. **Acta Derm Venereol**, 100, n. 10, p. adv00151, May 28 2020.

SCHMITT, J.; ZHANG, Z.; WOZEL, G.; MEURER, M. *et al.* Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. **Br J Dermatol**, 159, n. 3, p. 513-526, Sep 2008.

SCHMITT-EGENOLF, M. Psoriasis therapy in real life: the need for registries. **Dermatology**, 213, n. 4, p. 327-330, 2006.

SCHÖN, M. P. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. **Front Immunol**, 10, p. 1764, 2019.

SILFVAST-KAISER, A.; PAEK, S. Y.; MENTER, A. Anti-IL17 therapies for psoriasis. **Expert Opin Biol Ther**, 19, n. 1, p. 45-54, Jan 2019.

SILVA, D. L. F. D.; SECAMILLI, E. N.; BELELI, M. V.; MASSUDA, J. Y. *et al.* Immunobiologicals in dermatology. **An Bras Dermatol**, 97, n. 3, p. 275-283, 2022.

SMITH, J. A.; COLBERT, R. A. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. **Arthritis Rheumatol**, 66, n. 2, p. 231-241, Feb 2014.

SMITH, M. P.; LY, K.; THIBODEAUX, Q.; BHUTANI, T. *et al.* Acrodermatitis continua of Hallopeau: clinical perspectives. **Psoriasis (Auckl)**, 9, p. 65-72, 2019.

SOLBERG, S. M.; SANDVIK, L. F.; EIDSHEIM, M.; JONSSON, R. *et al.* Serum cytokine measurements and biological therapy of psoriasis - Prospects for personalized treatment? **Scand J Immunol**, 88, n. 6, p. e12725, Dec 2018.

SPRINGATE, D. A.; PARISI, R.; KONTOPANTELI, E.; REEVES, D. *et al.* Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. **Br J Dermatol**, 176, n. 3, p. 650-658, Mar 2017.

SPULS, P. I.; LECLUSE, L. L.; POULSEN, M. L.; BOS, J. D. *et al.* How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. **J Invest Dermatol**, 130, n. 4, p. 933-943, Apr 2010.

STEIN GOLD, L. F.; KIRCIK, L. H.; PARISER, D. M. Understanding topical therapies for psoriasis. **Cutis**, 103, n. 4S, p. S8-S12, Apr 2019.

STERN, R. S.; NIJSTEN, T.; FELDMAN, S. R.; MARGOLIS, D. J. *et al.* Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. **J Investig Dermatol Symp Proc**, 9, n. 2, p. 136-139, Mar 2004.

THAÇI, D.; BLAUVELT, A.; REICH, K.; TSAI, T. F. *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. **J Am Acad Dermatol**, 73, n. 3, p. 400-409, Sep 2015.

TORSEKAR, R.; GAUTAM, M. M. Topical Therapies in Psoriasis. **Indian Dermatol Online J**, 8, n. 4, p. 235-245, 2017.

TSAI, T. F.; WANG, T. S.; HUNG, S. T.; TSAI, P. I. *et al.* Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. **J Dermatol Sci**, 63, n. 1, p. 40-46, Jul 2011.

TSENG, J. C.; CHANG, Y. C.; HUANG, C. M.; HSU, L. C. *et al.* Therapeutic Development Based on the Immunopathogenic Mechanisms of Psoriasis. **Pharmaceutics**, 13, n. 7, Jul 11 2021.

VENA, G. A.; ALTOMARE, G.; AYALA, F.; BERARDESCA, E. *et al.* Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. **Eur J Dermatol**, 20, n. 5, p. 593-598, 2010.

VIČIĆ, M.; KAŠTELAN, M.; BRAJAC, I.; SOTOŠEK, V. *et al.* Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. **Int J Mol Sci**, 22, n. 21, Oct 26 2021.

VÁZQUEZ-LÓPEZ, F.; MANJÓN-HACES, J. A.; MALDONADO-SERAL, C.; RAYA-AGUADO, C. *et al.* Dermoscopic features of plaque psoriasis and lichen planus: new observations. **Dermatology**, 207, n. 2, p. 151-156, 2003.

WITMAN, P. M. Topical therapies for localized psoriasis. **Mayo Clin Proc**, 76, n. 9, p. 943-949, Sep 2001.

WOLLINA, U.; TIRANT, M.; VOJVODIC, A.; LOTTI, T. Treatment of Psoriasis: Novel Approaches to Topical Delivery. **Open Access Maced J Med Sci**, 7, n. 18, p. 3018-3025, Sep 30 2019.

XIONG, H. Z.; GU, J. Y.; HE, Z. G.; CHEN, W. J. *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Int J Clin Exp Med**, 8, n. 3, p. 3156-3172, 2015.

YAN, B. X.; CHEN, X. Y.; YE, L. R.; CHEN, J. Q. *et al.* Cutaneous and Systemic Psoriasis: Classifications and Classification for the Distinction. **Front Med (Lausanne)**, 8, p. 649408, 2021.

YANG, E. J.; BECK, K. M.; SANCHEZ, I. M.; KOO, J. *et al.* The impact of genital psoriasis on quality of life: a systematic review. **Psoriasis (Auckl)**, 8, p. 41-47, 2018.

YOSIPOVITCH, G.; GOON, A.; WEE, J.; CHAN, Y. H. *et al.* The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. **Br J Dermatol**, 143, n. 5, p. 969-973, Nov 2000.

ZALEWSKA, A.; GŁOWACKA, E.; WYCZÓŁKOWSKA, J.; TCHÓRZEWSKI, H. *et al.* Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. **Mediators Inflamm**, 2006, n. 1, p. 81767, 2006.

ZHOU, H.; WU, R.; KONG, Y.; ZHAO, M. *et al.* Impact of smoking on psoriasis risk and treatment efficacy: a meta-analysis. **J Int Med Res**, 48, n. 10, p. 300060520964024, Oct 2020.

ZHOU, L. L.; GEORGAKOPOULOS, J. R.; IGHANI, A.; YEUNG, J. Systemic Monotherapy Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Systematic Review. **J Cutan Med Surg**, 22, n. 6, p. 591-601, 2018.