



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

Samir de Figueiredo Azouz

**PREVALÊNCIA DE MUTAÇÃO DO GENE TYK2 EM PACIENTES COM PSORÍASE
E SUA ASSOCIAÇÃO COM ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS: UM
ESTUDO DE VIDA REAL**

Brasília
2025

Samir de Figueiredo Azouz

**PREVALÊNCIA DE MUTAÇÃO DO GENE TYK2 EM PACIENTES COM PSORÍASE
E SUA ASSOCIAÇÃO COM OS ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS: UM
ESTUDO DE VIDA REAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Ciro Martins Gomes

Brasília
2025

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

dA996p de Figueiredo Azouz, Samir
Prevalência de mutação do gene TYK2 em pacientes com psoríase e sua associação com aspectos clínicos e terapêuticos: um estudo de vida real / Samir de Figueiredo Azouz; orientador Ciro Martins Gomes ; co-orientador Vanessa Lucília Silveira de Medeiros. Brasília, 2025.
68 p.

Tese(Doutorado em Ciências Médicas) Universidade de Brasília, 2025.

1. Psoríase. 2. TYK 2. 3. Variante gênica. 4. Sequenciamento gênico. 5. estudo transversal. I. Martins Gomes , Ciro, orient. II. Lucília Silveira de Medeiros, Vanessa, co-orient. III. Título.

Samir de Figueiredo Azouz

**PREVALÊNCIA DE MUTAÇÃO DO GENE TYK 2 EM PACIENTES COM
PSORÍASE E SUA ASSOCIAÇÃO COM ASPECTOS CLÍNICOS E
TERAPÊUTICOS: UM ESTUDO DE VIDA REAL**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ciro Martins Gomes (Presidente)

Professor orientador do programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB)

Prof. Dra. Juliana Nakano de Melo Godinho (Titular)

Médica dermatologista da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo
Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo (USP)

Dr. Kleyton de Carvalho Mesquita (Titular)

Médico dermatologista do Tribunal Regional do Trabalho (10ª região)
Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB)

Prof. Dra. Mônica Nunes de Souza Santos (Titular)

Professora de Dermatologia na Universidade do Estado do Amazonas (UEA)
Doutora em Medicina Tropical pela Universidade do Estado do Amazonas

Dr. Daniel Holanda Barroso (Suplente)

Médico dermatologista do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de
Brasília (HUB)

Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (UnB)

Dedico esta tese às pessoas mais importantes da minha vida: minha família amada. Aos meus pais, Mohamed Arbaqui Azzouz e Marinalva Pontes de Figueiredo Azzouz, que sempre me deram amor. São os maiores incentivadores e a melhor torcida. Só foi possível realizar este trabalho graças ao apoio e incentivo de vocês.

Às minhas irmãs, Leila de Figueiredo Azouz e Nadja de Figueiredo Azouz, e ao meu cunhado, Felipe Moreira Cartaxo de Sá, meus companheiros de vida e meus ombros amigos ao longo de todo este desafio de seguir em frente. Obrigado por todos os ensinamentos que me deram até aqui.

Aos meus sobrinhos lindos, Bernardo de Figueiredo Azouz César, Sofia de Figueiredo Azouz Cartaxo de Sá e Júlia de Figueiredo Azouz Cartaxo de Sá, que conseguem deixar a minha vida ainda mais doce.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e por todas as oportunidades e surpresas que Ele me deu ao longo desses anos. Em alguns momentos, questioneei, mas, por fim, sempre tive grandes aprendizados e realizações.

Agradeço imensamente ao meu orientador e amigo, professor Dr. Ciro Martins Gomes. Obrigado por ter me recebido no serviço do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e por ter me dado tantas oportunidades. Agradeço não somente por todo o conhecimento que compartilhou, mas também pela torcida que tem pelas minhas conquistas. Sou eternamente grato por tudo que já foi alcançado até aqui.

Agradeço às amigas médicas Patrícia Shu Kurinzky e Paola Borges Eckstein Canabrava, por todo o apoio que recebi nos momentos de coleta de dados dos pacientes. A ajuda de vocês foi fundamental para o bom andamento do trabalho.

Ao amigo Dr. Samir Ferreira Martins, uma pessoa de grande coração, por quem tenho muito carinho e gratidão. Ele foi o grande responsável pelos incentivos de seguir sempre com a cabeça erguida

Agradeço às amigas Maria Stella Cochrane Feitosa e Andréa Monteiro de Araújo, que participaram e me incentivaram durante todo este trabalho.

Agradeço à minha amiga, colega e coorientadora Vanessa Lucília Silveira de Medeiros, por se dispor, com todo carinho e atenção, a fazer as devidas correções desta tese.

E agradeço a todos os amigos, familiares e professores que contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença sistêmica crônica, de base autoimune, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, caracterizada por lesões cutâneas bem delimitadas, eritematosas e escamosas, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo principal analisar a frequência de mutações do gene TYK2 em pacientes com psoríase em áreas especiais (ungueal, couro cabeludo, genital e palmoplantar) e relacionar a ocorrência dessas mutações com as características clínicas e terapêuticas da psoríase. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional, transversal, com coleta de dados clínicos e laboratoriais de pacientes diagnosticados com diferentes formas clínicas de psoríase, incluindo aquelas com acometimento de áreas especiais. O sangue total foi coletado por meio de punção cubital. Após extração do DNA das amostras do sangue total, amplificaram-se fragmentos específicos do gene TYK2 por técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O sequenciamento Sanger foi realizado para identificação de variantes SNP relevantes (single nucleotide polymorphism) do gene TYK2. **Resultados:** Foram incluídos 178 pacientes com psoríase no estudo. Destes, 95 pacientes eram do sexo masculino e 83 pacientes do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 50,25 anos (desvio padrão = 14,45). Ao menos uma variante dos SNPs principais foi achada em apenas 6 pacientes (3,37%), sendo um paciente heterozigoto para rs34536443 (0,56%) e 5 pacientes heterozigotos para rs12720356 (2,81%). Nenhum outro SNP foi identificado nesta amostra. Não se observou qualquer relação entre o tipo de psoríase, bem como acometimento de áreas especiais com a presença das mutações buscadas do gene TYK2. **Discussão:** Os resultados obtidos demonstraram a presença de mutações específicas em TYK2 em 3,37% do grupo estudado. A análise dos dados não permitiu a observação de possíveis correlações entre o tipo de variante identificada e a gravidade das manifestações clínicas. Novas tentativas com tamanho amostral maior podem revelar novas associações entre mutações da TYK2 e fenótipos clínicos da psoríase.

Palavras-chave: Psoríase; TYK2; Variante gênica; Sequenciamento genético; estudo transversal.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a systemic and chronic disease with an autoimmune basis, affecting millions of people worldwide. It is characterized by well-demarcated, erythematous, and scaly skin lesions, which have a significant impact on patients' quality of life. **Objectives:** The main objective of this study was to analyze the frequency of TYK2 gene mutations in patients with psoriasis in special areas (nail, scalp, genital, and palmoplantar) and to relate the occurrence of these mutations to the clinical and therapeutic characteristics of psoriasis. **Methods:** An observational, cross-sectional study was conducted, collecting clinical and laboratory data from patients diagnosed with different clinical forms of psoriasis, including those affecting special areas. Whole blood was collected through cubital venipuncture. After extracting DNA from the whole blood samples, specific fragments of the TYK2 gene were amplified using real-time polymerase chain reaction (PCR). Sanger sequencing was performed to identify relevant single nucleotide polymorphism (SNP) variants in the TYK2 gene. **Results:** A total of 178 patients with psoriasis were included in the study, of whom 95 were male and 83 were female. The mean age of the patients was 50.25 years (standard deviation = 14.45). At least one mutation in the main SNPs was found in only 6 patients (3.37%): one patient was heterozygous for rs34536443 (0.56%), and five patients were heterozygous for rs12720356 (2.81%). No other SNPs were identified in this sample. No association was observed between the type of psoriasis, involvement of special areas, and the presence of the targeted TYK2 gene mutations. **Discussion:** The results obtained showed the presence of specific TYK2 mutations in 3.37% of the studied group. Data analysis did not allow observation of possible correlations between the type of mutation identified and the severity of clinical manifestations. Further studies with larger sample sizes may reveal new associations between TYK2 mutations and clinical phenotypes of psoriasis.

Keywords: Psoriasis; TYK2; Gene mutation; Genetic sequencing; Cross-sectional study.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Alterações epidérmicas. Hipocelularidade dérmica (4x).....	19
Figura 2 - Acantose regular. Atrofia suprapapilar. Fusão de cones (10x).....	19
Figura 3 - Paraceratose. Microabscesso de Munro. Pústula espongiforme de Kogoj	19
Figura 4 - Espongiose em cone. Exocitose de polimorfonucleares (20x – contra!)....	19
Figura 5 - Fisiopatologia da Psoríase	22
Figura 6 - Psoríase Vulgar	23
Figura 7 - Psoríase Vulgar Ostrácea	23
Figura 8 - Psoríase Gutata	24
Figura 9 - Psoríase Gutata	24
Figura 10 - Psoríase Eritrodérmica	25
Figura 11 - Psoríase eritrodérmica.....	25
Figura 12 - Psoríase eritrodérmica.....	25
Figura 13 - Psoríase Pustulosa Generalizada	25
Figura 14 - Psoríase Pustulosa Generalizada	25
Figura 15 - Psoríase Palmar.....	26
Figura 16 - Psoríase Palmar.....	26
Figura 17 - Acrodermatite contínua de Hallopeau.....	26
Figura 18 - Psoríase Invertida.....	27
Figura 19 - Psoríase de couro cabeludo.....	27
Figura 20 - Psoríase ungueal.....	28
Figura 21 - Artrite Psoriática	28
Figura 22 - Fisiopatologia da Psoríase (continuação).....	33
Figura 23 - Sinalização da TYK 2 no eixo IL-23/Th-17	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Associação entre a presença de variante do gene TYK2 e as características demográficas dos pacientes com psoríase	43
Tabela 2 - Associação entre a presença de variante do gene TYK2 e as características clínicas dos pacientes com psoríase	44
Tabela 3 - Associação entre a presença de variante do gene TYK2 e as características terapêuticas da psoríase	45
Tabela 4: Associação entre o tipo de psoríase, acometimento de áreas especiais, com a presença de mutações do gene TYK2.....	46
Tabela 5 - Associação entre a falha terapêutica, tipo de tratamento utilizado, a presença de variante do gene TYK2 e a ocorrência de psoríase em áreas especiais.	48

LISTA DE ABREVIATURAS

AKT	<i>Protein Kinase B</i>
APC	Célula apresentadora de antígeno
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CARD14	<i>Caspase Recruitment Domain 14</i>
CCL20	<i>Macrophage inflammatory protein 3 alpha</i>
CCL5	Ligante 5 de quimiocina
CCR4	Receptor de quimiocinas expressos em células T
CCR6	Receptor de quimiocina 6
CXCL	Ligante de quimiocina C-X-C
CXCL8	Ligante de quimiocina C-X-C 8
CXCR	Receptor de quimiocina C-X-C
CXCR3	Receptor de quimiocina C X C
CYA	Ciclosporina
DC	Célula dendrítica
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-17	Interleucina 17
IL-23	Interleucina 23
IL-36	Interleucina 36
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
INF- α	Interferon alfa
INF- γ	Interferon gama
IP-10	<i>Interferon Gamma Induced Protein</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
LC	Célula de <i>Langerhans</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein -1</i>
MIP-3 ^a	<i>Macrophage Inflammatory Protein – 3 alfa</i>

mTOR	Mecanismo alvo da rapamicina
MTX	Metotrexato
NF-κB	Fator nuclear Kappa-B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PCR	Proteína C reativa
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3 Kinase</i>
PPG	Psoríase pustulosa generalizada
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
STAT	Transdutor de sinal e ativação de transcrição
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TYK 2	Tirosina kinase 2
UVB	Raios ultravioletas B

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. EPIDEMIOLOGIA	17
3. ASPECTOS ETIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS	19
3.1. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	19
3.2. ETIOLOGIA.....	19
3.3. PATOGÊNESE	20
4. ASPECTOS CLÍNICOS	23
5. ASPECTOS TERAPÊUTICOS	29
6. JUSTIFICATIVA	34
7. OBJETIVOS	36
7.1. OBJETIVO GERAL	36
7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
8. METODOLOGIA	37
8.1. LOCAL E CIRCUNSTÂNCIAS DO ESTUDO	37
8.2. ASPECTOS ÉTICOS	37
8.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37
8.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	38
8.5. VERIFICAÇÃO DE VARIANTES DA TYK2.....	38
8.6. PAR DE INICIADORES NÚMERO 1.....	39
8.7. SEQUÊNCIA ESTUDADA.....	39
8.8. PAR DE INICIADORES NÚMERO 2.....	40
8.9. SEQUÊNCIA ESTUDADA.....	40
8.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
9. RESULTADOS	43
10. DISCUSSÃO	49
11. CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICE A – FICHA DE ATENDIMENTO PSORÍASE	68

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, com características clínicas heterogêneas que incluem desde o acometimento cutâneo até manifestações sistêmicas (Greb, 2016; Armstrong, 2020; Parisi, 2020). A incidência mundial está entre 1-3% (Carneiro, 2012) e frequentemente associada a outras comorbidades, como *diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, obesidade, síndrome metabólica, doença inflamatória intestinal, depressão e outras doenças psiquiátricas que estão associadas à inflamação sistêmica (Stern, 2004; Langlely, 2005; Greb, 2016; Takeshita, 2017). É considerada doença multifatorial desencadeada por fatores genéticos e ambientais, como drogas, infecções, trauma, estresse, tabagismo e álcool (Carneiro, 2012; Mabuchi, 2012; Girolomoni, 2012).

É reconhecido o fato de que o processo patológico fundamental que envolve alteração da estrutura e da função da pele é a inflamação crônica (Nickoloff, 2007; Enerbäck, 2011), resultado da interação entre a imunidade inata e a imunidade adquirida (Girolomoni, 2012). A comunicação entre os imunócitos e células adjacentes não-derivadas da medula óssea, como células endoteliais, fibroblastos e queratinócitos, ocorre basicamente pela produção de quimiocinas e citocinas (Nickoloff, 2007). A expressão aumentada de várias citocinas pró-inflamatórias cutâneas e sistêmicas já foi observada nos pacientes com psoríase. Elas funcionam de forma autócrina ou parácrina, a fim de alterar o microambiente das lesões psoriásicas, exercendo papel mediador importante na composição celular do infiltrado inflamatório, assim como na hiperproliferação dos queratinócitos (Enerbäck, 2011).

As quimiocinas são uma superfamília de pequenas proteínas estruturalmente relacionadas que regulam o tráfego, assim como ativação e diferenciação leucocitária (Pastore, 2004; Nickoloff, 2007; Homey, 2008). Os efeitos específicos das quimiocinas nas células-alvo são mediados por sete receptores transmembrana acoplados, agindo como uma rede composta por várias interações sobrepostas entre ligantes e seus receptores. Essa organização complexa possibilita proteção no caso de defeito de um dos seus componentes (Pastore, 2004).

As funções das quimiocinas podem se sobrepor às funções das citocinas, mas elas são primariamente reconhecidas por sua habilidade de modular o movimento de células, promovendo tanto seu aporte quanto seu êxodo (Nickoloff, 2007). Durante o processo de tráfego leucocitário, as interações ligante-receptor das quimiocinas

medem a firme adesão dos leucócitos no endotélio e iniciam a migração transendotelial do vaso sanguíneo para os espaços perivasculares. Nesses espaços, as ligações matriciais sustentadas pelo gradiente das quimiocinas direcionam os leucócitos infiltrantes para a pele, tanto para a área subepidérmica quanto intraepidérmica (Pastore, 2004).

Várias linhas de pesquisa têm sugerido que os receptores das quimiocinas, assim como as citocinas, são alvos interessantes para indução de uma imunomodulação eficaz (Pastore, 2004; Nickoloff, 2007; Homey, 2008). Foi observado que as células T_{H1} ativadas liberam interferon- γ (INF- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), estimulando os queratinócitos a produzirem citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, que, seguidamente, vão amplificar a resposta inflamatória localmente. Diversos estudos documentaram alta expressão de quimiocinas nas lesões psoriásicas. *Monocyte Chemoattractant Protein - 1* (MCP-1), ligante 5 de quimiocina CCL5 (RANTES), *Interferon Gamma Induced Protein* (IP-10) e outros ligantes de CXCR₃ atraem predominantemente monócitos e células T_{H1} , enquanto *Macrophage Inflammatory Protein 3 – alpha* (MIP-3 A) recruta células de Langherans imaturas, células dendríticas e células T linfocitárias cutâneas associadas a antígenos (CLA)⁺ (Pastore, 2004). Estudos observaram que as células T portadoras de CCR4, CXCR3 e CCR6 também estão bem representadas nas lesões cutâneas da psoríase (Rottman, 2001; Vanbervliet, 2001; Pastore, 2004).

Duas citocinas importantes e bastante estudadas são o TNF- α e o INF- γ . O INF- γ apresenta função crítica na imunidade inata e adaptativa a infecções bacterianas intracelulares e virais. Ele possui importantes efeitos imunomodulatórios. Uma diminuição do INF- γ sérico pode ser observada após tratamento com ciclosporina A (CyA), metotrexato (MTX) e terapias com drogas biológicas após um ano de tratamento (Enerbäck, 2011).

O TNF- α é uma citocina inflamatória, com importantes funções na resposta imune a infecções bacterianas, virais e parasitárias. Ele inicia a cascata de citocinas e aumenta a permeabilidade vascular. A maior parte dos estudos mostra um aumento do TNF- α em pacientes com psoríase (Enerbäck, 2011). As células mononucleares do sangue periférico de pacientes com psoríase ativa apresentam maior síntese de TNF- α , quando comparadas àquelas de pacientes crônicos e controles. Além disso, foi observada correlação positiva entre os níveis de TNF- α sérico e o índice de

gravidade da doença (PASI) (Enerbäck, 2011). Os efeitos do TNF- α incluem a *upregulation* das moléculas de adesão (ICAM-1), que aumentam o recrutamento leucocitário para os sítios de inflamação e estimulam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (com interleucina -1 [IL-1], interleucina 6 [IL-6], CXCL8/ interleucina 8 [IL-8]) (Borska, 2008).

A importância de citocinas e quimiocinas na patogênese da psoríase é reforçada pela eficácia das terapias biológicas, e seu estudo tem, inclusive, identificado novos alvos terapêuticos (Homey, 2008). Kauffman *et al.* obtiveram resultados clínicos promissores com o uso de anticorpos neutralizantes contra a subunidade p40 presente nas interleucinas (IL) da família 12. A administração do anti-p40 foi bem tolerada e mostrou redução do PASI de mais de 75% em 67% dos pacientes entre 8-16 semanas de tratamento, com redução de várias citocinas, como CXCL8, CXCL10 e CCL2 (Kauffman, 2004).

Estudos mostraram que o aumento da expressão de algumas citocinas se mantém, mesmo após tratamentos eficazes. Como exemplo, temos os altos níveis de IL-6 após tratamento eficaz com fototerapia UVB (Enerbäck, 2011) e de TNF- α após infliximabe (Amital, 2007). Como a meia-vida do TNF- α sérico é medida em minutos, níveis aumentados no soro após o tratamento adequado das lesões e a falta de correlação com a gravidade da doença sugerem que a produção destas citocinas continua refletindo uma manutenção da resposta inflamatória mesmo após a regressão do quadro clínico. Essa hiperexpressão sustentada das citocinas inflamatórias circulantes pode ser interpretada como um mecanismo potencial para a ligação da psoríase com suas comorbidades extracutâneas (Enerbäck, 2011).

Pode-se inferir que as quimiocinas e as citocinas contribuem de forma importante para o início e a manutenção do quadro de psoríase. Além disso, as descobertas a respeito das complexas redes por elas compostas na regulação da comunicação entre leucócitos e células estruturais na psoríase e em outras doenças inflamatórias têm auxiliado na identificação de novos alvos terapêuticos (Homey, 2008).

A tirosina quinase (TYK) é uma família com aproximadamente uma centena de moléculas diferentes no homem. Trata-se de enzimas intracelulares que participam da transdução de sinal que pode ocorrer em dermatoses inflamatórias crônicas, sendo um importante componente que desencadeiam essas doenças. A família Janus

Kinase (JAK) é uma dessas famílias classificadas como tirosina quinase e possui 4 membros: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 (Ghoreschi, 2009).

Diante da complexa cascata de sinalização inflamatória, a via de sinalização *Janus Kinase* (JAK) também desempenha papel importante na efetivação de vias inflamatórias. Cabe ressaltar que o TNF- α e a interleucina 17 (IL-17) utilizam essa via para sua sinalização (Guo, 2023). As demais citocinas citadas, no entanto, são sinalizadoras da via canônica de ativação dos receptores JAK e desempenham papel fundamental em diversas fases da psoríase.

Os receptores JAK consistem em moléculas intracelulares que, ao receberem o sinal extracelular das citocinas, ativam a fosforilação e a transcrição celular por meio da *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT). Os quatro receptores JAK específicos descritos consistem em JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase. Esses receptores atuam em pares para sinalização de diversas citocinas. Por fim, estimulam a transcrição inflamatória das células-alvo. Pela sua importância nas vias inflamatórias, o estudo das vias de sinalização JAK-STAT é fundamental para o entendimento da psoríase e para o desenvolvimento de novas terapêuticas.

Dentre os receptores JAK, o TYK2 parece ter um papel fundamental na psoríase (Enerbäck, 2018). Esse receptor, que são dímeros pareados com outras famílias JAK, nesse caso, com a JAK2, é responsável pela sinalização de citocinas importantes para a fisiopatologia da psoríase, como o interferon, interleucina 23 (IL-23), interleucina 12 (IL-12), interleucina 6 (IL-6). Diversas mutações da TYK2 têm sido relacionadas com maior risco de psoríase e a sua deleção tem capacidade de suprimir fenótipos da psoríase (Guo, 2023). Além disso, novos tratamentos por via oral, como o deucravacitinibe, baseiam-se no bloqueio dessa via específica para o tratamento da psoríase (Strober, 2023).

2. EPIDEMIOLOGIA

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, de predisposição multifatorial (Christophers, 2001), imunomediada e comum, que afeta a pele e é caracterizada por placas eritematosas bem delimitadas. Ela pode estar associada a várias outras comorbidades, como artrite psoriásica, doenças psiquiátricas, cardiovasculares e hepáticas. A psoríase afeta mais de 60 milhões de pessoas em todo o mundo (Lebwohl, 2014; WHO, 2016). Em 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio de uma resolução, reconheceu a psoríase como uma doença crônica, dolorosa, não transmissível, incapacitante e não curável (WHO, 2016).

Ela ocorre com distribuição igualitária entre o sexo masculino e feminino, pode estar presente em qualquer idade, porém com idade média de início aos 33 anos. Geralmente, apresenta-se mais cedo nas mulheres, tem distribuição bimodal de aparecimento da doença (entre 20 e 30 anos e 50 e 60 anos) e está associada a dois diferentes subtipos baseados nas características imunológicas e genéticas: a psoríase que se inicia antes dos 40 anos (75% dos casos) e aquela que se inicia depois dos 40 anos (Henseler, 1985; Griffiths, 2007). Estudos sugerem que a bimodalidade da doença representa formas distintas da psoríase: os que apresentam a doença precocemente possuem formas mais graves da condição, assim como ser filho de portador de psoríase (Henseler, 1985).

A prevalência da enfermidade é conhecida em apenas 19% dos países no mundo (Eder, 2019; Parisi, 2020), possui distribuição desigual entre as regiões geográficas, com relatos de altas taxas em latitudes maiores, ou seja, em locais mais distantes da linha do Equador e em populações com rendas mais altas e mais velhas (Gudjonsson, 2007; ICEN, 2009; Parisi, 2013; Rachakonda, 2014; Springate, 2019; Iskandar, 2020; Parisi, 2020). Ocorre mais comumente em indivíduos brancos e possui incidência e prevalência menores em crianças em relação aos adultos (Vena, 2010; Tollefson, 2010; Cantarutti, 2015; Wei, 2018).

A prevalência da psoríase é de aproximadamente 2% (Christophers, 2001; Lebwohl, 2014) e varia entre os continentes, sendo de baixa prevalência na população asiática e em algumas populações africanas, porém com a prevalência de até 11% em populações caucasianas e escandinavas (Rendon, 2019). Em detalhe: 0-1% na Ásia Oriental; 1-5% na Europa Ocidental; 1,4% na Espanha; 2,2% nos Estados Unidos da América e 3,3% no Canadá (Lebwohl, 2014). No Brasil, a prevalência é de 1,3%,

variando de acordo com as regiões do Brasil. No Norte, Nordeste e Centro-Oeste, entre 0,9 e 1,1%; já na região Sul e Sudeste, a prevalência é de aproximadamente 1,9% (Romiti, 2017).

3. ASPECTOS ETIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS

3.1. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

A lesão psoriásica é caracterizada histopatologicamente por uma importante hiperplasia epidérmica, paraqueratose e presença de microabscesso de Munro e pústulas espongiformes de Kogoj (Uribe-Herraz, 2013; Park, 2016). Além dessas características básicas, pode-se encontrar a redução e a ausência da camada granulosa, capilares na região da derme dilatados e significativo infiltrado linfocitário observado tanto na derme quanto na epiderme (Li, 2021).

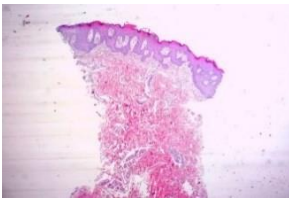


Figura 1 - Alterações

epidérmicas, hipocelularidade dérmica. HE, 4x.
Fonte: Dr. Gustavo Takano

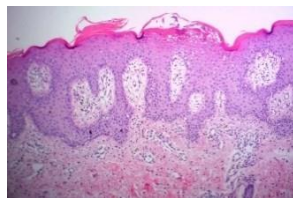


Figura 2 - Acanthose

regular, atrofia suprapapilar, fusão de cones. HE, 10x.
Fonte: Dr. Gustavo Takano

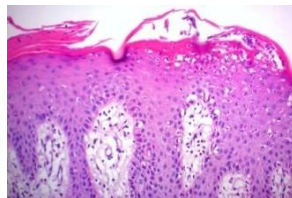


Figura 3 - Paraceratose.

Microabscesso de Munro, pústula espongiforme de Kogoj. HE 20x

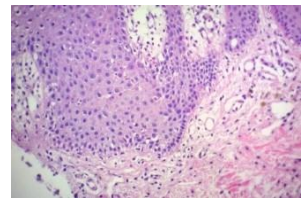


Figura 4 - Espongiose em

cone, exocitose de polimorfonucleares (HE, 20x).
Fonte: Dr. Gustavo Takano

3.2. ETIOLOGIA

A etiologia na psoríase é considerada multifatorial, com predisposição genética contribuindo para o risco de desenvolvimento da doença (Mateu-Arrom, 2017). Hoje estão identificados mais de 100 *loci* de suscetibilidade, não implicados anteriormente na psoríase em relação a população europeia (Dand, 2025). Fatores ambientais - como estresse psicológico e trauma físico, estilo de vida - como tabagismo - influenciam ainda mais a expressão da doença, entretanto, o tabagismo pode reduzir a probabilidade de desenvolvimento de artrite psoriática, embora existam revisões sistemáticas recentes mostrando piora. Sendo assim, a esse respeito, os estudos ainda se mostram controversos (Gazel, 2020; Xie, 2021; Suzuki, 2022; Laguardia, 2024).

3.3. PATOGÊNESE

A patogênese na psoríase está intrinsecamente relacionada às células T imunológicas. A doença começa com a ativação das células apresentadoras de antígenos (APC), como as células dendríticas (DC) e as células de Langerhans (LC), em resposta aos estímulos antigênicos internos e externos. Essas APCs migram para os linfonodos, onde elas vão apresentar os antígenos para as células naíves TCD45RA+, dando início à ativação das células T, células essenciais na patogênese da psoríase (Tseng, 2021).

As células T migram para o local da injúria tecidual iniciando a liberação de citocinas, as quais comandarão a hiperproliferação de queratinócitos, interrompendo a diferenciação celular fisiológica e perpetuando a resposta inflamatória por meio de um *feedback* positivo na sinalização celular. Esse *loop* inflamatório induz à formação das lesões psoriáticas na pele (Gao, 2025).

Sob o estímulo patogênico, as células dendríticas tornam-se ativadas e produzem altos níveis de citocinas inflamatórias, como o interferon-alfa (INF- α), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). Por sua vez, estas promovem aumento de secreção de interleucina 12 (IL-12) e interleucina 23 (IL-23), em resposta a esses altos níveis de citocinas. As células Th17 produzem altos níveis de interleucina 17 (IL-17), que atuam nos queratinócitos, produzindo citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8). Além disso, atuam na hiperplasia epidérmica e na ativação da resposta imune inata (Potestio, 2024).

A interleucina 36 (IL-36) foi recentemente compreendida na imunopatogênese de psoríase pustulosa generalizada (PPG) (Choon, 2014), contrastando com a psoríase vulgar. Há uma sinalização expressiva de IL-36, que pertence à família da IL-1, a qual inclui 3 agonistas de IL-36 (IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ) e 1 antagonista endógeno IL-36Ra, codificado pela IL36RN (Johnston, 2017). A imunopatogênese da PPG envolve a desregulação do eixo IL-36 – quimiocina – polimorfomucleares, resultando no recrutamento e no influxo de células polimorfonucleares na epiderme (Rajan, 2016). A maioria dos pacientes com PPG não tem variante no gene IL36RN, o que pode sugerir mecanismos imunológicos ou ativadores que causem a ativação

da sinalização da IL36 (Ly, 2019). Esse mecanismo aumenta as citocinas que produzem IL-36 pelos queratinócitos, que se ligam ao receptor IL36R, resultando no aumento de nos níveis de IL-36. O aumento da IL-36 impulsiona a produção de proteínas quimiotáticas, como CXCR 1, 2, CXCL 1, 2, 3, 5, 6 e 8 e atuam sinergicamente com IL-17 para amplificar a inflamação na placa psoriática (Akiyama, 2018).

O eixo CCL20/CCR6 tem sido vastamente associado à inflamação. A CCL20 (*macrophage inflammatory protein 3 alpha*) atua como fator quimiotático fundamental para o transporte de células T produtoras de IL17A da corrente sanguínea para a pele durante a progressão da psoríase (SHI, 2022). A CCL20 é produzida pela ativação dos queratinócitos, enquanto o CCR6 é expresso predominantemente nas células dendríticas e células Th17, servindo como marcador das células Th17 e regulando a migração de linfócitos. Nas lesões psoriáticas, a ativação dos queratinócitos leva à regulação positiva da expressão da CCL20, melhorando a ligação com o CCR6 (Hedrick, 2009).

O gene *Caspase Recruitment Domain 14* (CARD14), também conhecido como CARMA2, é fortemente expresso na pele com lesão psoriática e mostra interação específica com BCL10, uma proteína conhecida por regular positivamente a apoptose e ativação da NF- κ B (Fator nuclear Kappa-B). Quando expresso nas células, o CARD14 ativa a NF- κ B e induz a fosforilação do BCL10 (Howes, 2016).

Os membros da *Janus Kinase / STAT* consistem em quatro enzimas — JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 — e sete proteínas STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6) (Villarino, 2017; Howell, 2019), porém JAK1, JAK2 e TYK2 ativam a STAT3, conduzindo a ativação das células Th17 e a produção de citocinas (Furtunescu, 2024). A STAT3 está envolvida na regulação de crescimento celular, de apoptose e tem função essencial na diferenciação das células Th17 (Fathi, 2018). Quando a pele é submetida a estímulos externos, células dendríticas (DC) e monócitos na derme secretam IL-23 para induzir as células Th17 a produzirem quantidade de citocinas, a fim de ativar STAT3 nos queratinócitos com o objetivo de recrutar leucócitos, facilitar e formar placas psoriáticas, além de promover hiperproliferação (Xie, 2023). A tirosina quinase (TYK2) é uma proteína codificada pelo gene TYK2 e desempenha função fundamental na diferenciação, na resposta imune inata e na regulação da mediação pró-inflamatória do interferon, IL-6, IL-10, IL12 e IL-23. Além disso, ela regula alvos importantes na patogênese da psoríase (Ghoreschi,

2009; Liang, 2014; He, 2019; Nogueira, 2020; Abduelmula, 2022). Em 2010, a TYK2 foi identificada como o *locus* de suscetibilidade para a psoríase (Strange, 2010), porém a perda da função da TYK2 por variante confere a redução do risco para a doença (Enerback, 2018).

O eixo do *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3K) e *Protein Kinase B* (AKT) desempenha função importante nas doenças inflamatórias cutâneas, especialmente em relação ao mecanismo alvo da rapamicina (mTOR), que é crucial em algumas condições inflamatórias cutâneas. A ativação mTOR estimula a hiperproliferação de queratinócitos e inibe a diferenciação, contribuindo para as manifestações psoriáticas (Ren, 2022). O fator de transcrição do Forkhead box O é regulado pelo AKT negativamente e modula a expressão de genes envolvidos no controle da proliferação celular (Aldabass, 2023).

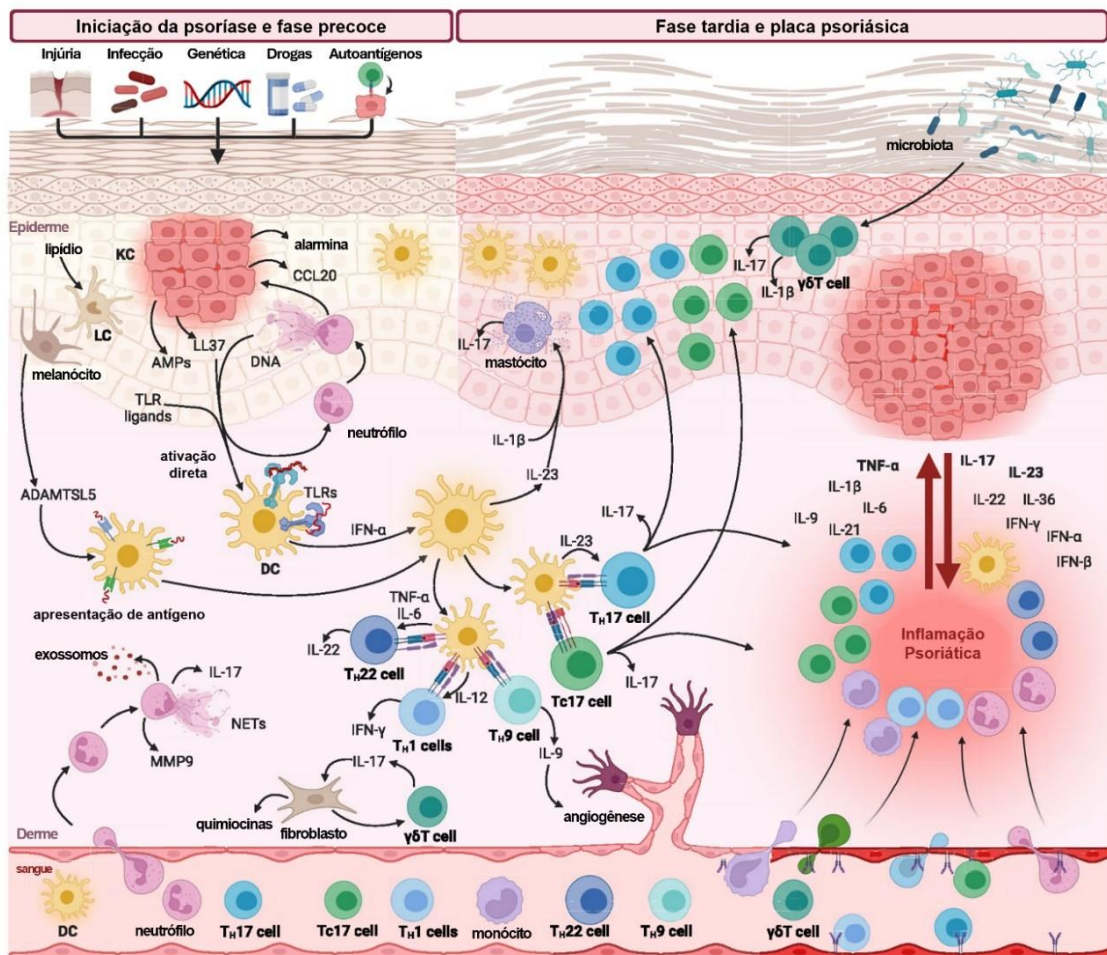


Figura 5 - Fisiopatologia da Psoríase

Fonte: Adaptado de Siemiska (2024)

4. ASPECTOS CLÍNICOS

A psoríase apresenta diferentes formas clínicas, sendo a mais frequente e a mais clássica clinicamente a psoríase vulgar (Rakkhit, 2009). Outras formas menos comuns incluem a psoríase gutata, a eritrodérmica e as formas pustulosas (Dupire, 2019). As formas pustulosas são morfologicamente distintas, sendo classificadas com base na localização envolvida e caracterizadas por pústulas estéreis e eritema (Hoegler, 2018). Outras variantes de psoríase também são classificadas pela localização, tais como a psoríase inversa ou flexural, palmoplantar, couro cabeludo e ungueal (Augustin, 2010; Love, 2012).

A **psoríase vulgar (Fig.6 e 7)** é caracterizada por uma morfologia clássica, com placas bem delimitadas, de cor rosa salmão e escamas prateadas. Na população negra, essas placas tendem a ser mais acinzentadas. Elas podem variar em tamanho e espessura, e as localizações mais comuns ocorrem em áreas extensoras dos joelhos e cotovelos, na regiões lombar, sacral e no couro cabeludo. Uma característica importante dessa forma da doença é a simetria das placas. Se a doença estiver ativa, as lesões psoriáticas podem aparecer em lugares de trauma ou de pressão da pele, um fenômeno conhecido como Köebner (Rakkhit, 2009).



Figura 6 - Psoríase Vulgar
Fonte: Arquivo Pessoal do Autor



Figura 7 - Psoríase Vulgar Ostrácea
Fonte: Arquivo Pessoal do Autor

A **psoríase gutata (Fig.8 e 9)** representa 2% de todos os casos da enfermidade e se apresenta com pequenas e numerosas placas e pápulas escamosas, distribuídas

em padrão centrípeto (Dupire, 2019). Cerca de dois terços dos pacientes relatam histórico de faringite ou amigdalite anterior ao aparecimento das lesões, e metade deles possuem títulos elevados de anti-DNase B, antiestreptolisina O e estreptozima (Quimby, 1980). Considerando que a maioria dos pacientes que desenvolve esse subtipo de psoríase são adultos jovens e crianças e apresentam resolução espontânea depois de semanas a meses, aproximadamente 40% evoluem para a forma de psoríase vulgar (Martin, 1996). A função dos antibióticos no manejo da psoríase gutata não está clara, mas a amidalectomia tem mostrado benefícios nos casos de amigdalite recorrente (Rachakonda, 2015; Dupire, 2019).



Figura 8 - Psoríase Gutata
Fonte: Dra. Patrícia Shu

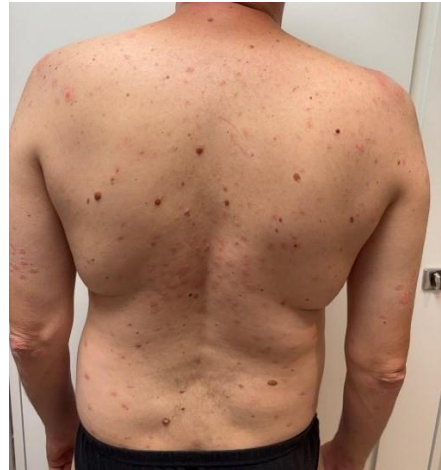


Figura 9 - Psoríase Gutata
Fonte: Dra. Patrícia Shu

A **psoríase eritrodérmica (Fig.10, 11 e 12)** é uma forma grave e ameaçadora à vida, afetando aproximadamente 2-3% dos adultos com psoríase (Griffiths, 2007; Lebwohl, 2003; Singh, 2016). Apresenta-se com eritema confluyente, escamas ou esfoliação que cobrem mais que 90% da superfície corporal total (Finlay, 2005; Walsh, 2013; Singh, 2016). Esse acometimento extenso pode resultar em consequências graves ao paciente, como hipotermia, insuficiência cardíaca de alto débito, distúrbios hidroeletrólíticos, prurido e dor na pele “*skin pain*”.



Figura 10 - Psoríase Eritrodérmica
Fonte: Dra. Patrícia Shu



Figura 11 - Psoríase eritrodérmica
Fonte: Dra. Patrícia Shu



Figura 12 - Psoríase eritrodérmica
Fonte: Dra. Patrícia Shu

A **psoríase pustulosa generalizada (Fig.13 e 14)** tem um cunho autoimune associado a crises eruptivas de pústulas estéreis e pirexia. É uma condição que ameaça a vida, sendo mais comum nas mulheres. Pode ser desencadeada pela retirada rápida de corticosteroide tópico e/ou sistêmico, hipocalcemia, gravidez e infecções (Hoegler, 2018).



Figura 13 - Psoríase Pustulosa Generalizada
Fonte: Dra. Patrícia Shu



Figura 14 - Psoríase Pustulosa Generalizada
Fonte: Dra. Patrícia Shu

A **psoríase pustulosa palmoplantar** é caracterizada pela presença de pústulas estéreis nas palmas das mãos e nas plantas dos pés. Ela ocorre predominantemente em mulheres fumantes, na faixa etária entre 30 e 60 anos. Aproximadamente 20% dos pacientes possuem concomitantemente psoríase em placa (Twelves, 2019).



Figura 15 - Psoríase Palmar
Fonte: Arquivo Pessoal do Autor



Figura 16 - Psoríase Plantar
Fonte: Arquivo Pessoal do Autor

A **acrodermatite contínua de Hallopeau (Fig. 17)** é uma condição rara, caracterizada pela presença de pústulas na porção distal dos dedos das mãos e, em alguns casos, nos dedos dos pés. Cerca de 40% dos pacientes com esse subtipo também são portadores de psoríase em placas (Twelves, 2019).



Figura 17 - Acrodermatite contínua de Hallopeau
Fonte: Dra. Patrícia Shu

A **psoríase invertida (Fig.18)** envolve as regiões axilares, inframamárias, inguinal e interglútea. Nessa forma, as lesões são mais vermelhas e brilhantes, sem as escamas típicas da psoríase clássica. Devido à localização em dobras cutâneas, podem ser confundidas com infecções fúngicas, como a candidíase, ou outras afecções que acometem essas regiões (Griffiths, 2021).



Figura 18 - Psoríase Invertida
Fonte: Dra. Patrícia Shu

A **psoríase palmoplantar (Fig. 15 e 16)** se apresenta com hiperqueratose e placas com fissuras nas plantas dos pés e nas palmas das mãos, impactando nas habilidades de destreza manual e no ato de andar (Griffths, 2021).



Figura 19 - Psoríase de couro cabeludo
Fonte: Arquivo pessoal

A **psoríase do couro cabeludo (Fig.19)**, classificada como uma forma de psoríase, ocorre no couro cabeludo e em regiões seboreicas, como a face, a área presternal e retroauricular. Há debates, porém, em relação à classificação, se é dermatite seboreica ou sebopsoríase (Griffths, 2021).

A **psoríase ungueal (Fig.20)** afeta cerca de 50% dos pacientes com psoríase em placas (ou vulgar) (Augustin, 2010). Ela possui múltiplas apresentações clínicas, desde *pittings* ungueais, onicólise, unhas em manchas de óleo até distrofia ungueal. A presença de acometimento ungueal, especialmente a onicólise, está associada ao dobro do risco de desenvolver artrite psoriática em pacientes com longa duração da doença em comparação àqueles sem acometimento ungueal (Love, 2012).



Figura 20 - Psoríase ungueal
Fonte: Dra. Patrícia Shu

A **artrite psoriásica (Fig.21)** possui caráter crônico e inflamatório, geralmente envolvendo pequenas articulações das mãos e dos pés, porém grandes articulações – como joelhos, articulação axial e quadril – também podem ser afetadas. Pode ocorrer independentemente do acometimento cutâneo ou concomitante às lesões de pele. Os sintomas mais comuns incluem dor, edema e rigidez articular (Umezawa, 2021).



Figura 21 - Artrite Psoriática
Fonte: Dra. Patrícia Shu

5. ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Como a psoríase é uma doença inflamatória e de evolução crônica, faz-se necessário tratamento a longo prazo, sendo a escolha da terapêutica dependente de alguns fatores, como gravidade da doença, comorbidades e acesso às opções terapêuticas pelos sistemas de saúde (Mrowietz, 2011).

A gravidade da doença e a resposta terapêutica podem ser avaliadas por meio de *scores*. Há mais de 50 métodos de avaliação de gravidade, a maioria não validada e não havendo consenso sobre o melhor instrumento de desempenho (Van De Kerkhof, 1992; Paul, 2010; Naldi, 2010; Puzenat, 2010; Spuls, 2010; Schafer, 2010). O mais comum e amplamente utilizado é o PASI (Índice de Área e Gravidade da Psoríase), porém, possui baixa sensibilidade, pode ter variação no cálculo PASI entre vários observadores e até no mesmo observador, não considera sintomas subjetivos e não pode ser aplicado aos casos de eritrodermia (Van De Kerkhof, 1992; Finlay, 1994; Spuls, 2010; Rendon, 2019). Para fins práticos, a psoríase é categorizada como leve (PASI 1-10), moderada (PASI 11-29) e grave (PASI 30-72). No BSA (*Body Surface Area*) a “regra dos nove” é mais indicada para estimar o BSA, sendo também mais utilizada nos ensaios clínicos e pesquisa por ser a mais objetiva, já que permite a avaliação da quantidade de área afetada, embora não preveja a intensidade (Van De Kerkhof, 1992; Schafer, 2010). Para fins de classificar a gravidade através do BSA, categoriza-se como leve (1-10%), moderada (11-29%), grave (30-90%) e eritrodérmica (>90%). O DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) avalia o impacto na qualidade de vida que a doença pode causar na vida do paciente. Os escores variam de 0 a 30 e quanto mais alto o escore, maior é a repercussão de ordem biopsicossocial do paciente em relação à doença psoriásica (Finlay, 2005; Walsh, 2013). Para classificação, considera-se leve (escore 1-10), moderada (11-20) e grave (21-30). Finlay, afirma que a gravidade da psoríase pode ser avaliada pelos três métodos: PASI, DLQI e BSA e classifica a psoríase grave quando o PASI >10, DLQI >10 ou BSA >10 (Gottlieb, 2017).

Para a psoríase de leve a moderada, o tratamento pode ser com a combinação de fototerapia, corticosteroide e análogos da vitamina D. Já a psoríase de moderada a grave e/ou as associadas a comorbidades requerem terapêuticas sistêmicas. Isso

inclui tanto as pequenas moléculas tradicionais quanto as recém-lançadas no arsenal terapêutico, como os imunobiológicos (Rendon, 2019).

O metotrexato (MTX), um antagonista do ácido fólico, inibe a síntese de DNA pelo bloqueio da síntese da timidina e purina. A dose recomendada é entre 7 - 15 mg por semana, podendo aumentar para até a dose máxima de 25 mg por semana (Revicki, 2008; Saurat, 2008). O HLA-Cw6 tem sido sugerido como um marcador para pacientes que pode se beneficiar com o MTX (West, 2017).

A ciclosporina é um imunossupressor que inibe a calcineurina, induz a remissão da psoríase e pode ser usada como terapêutica nessa doença por até 2 anos. É indicada mais para a forma pustulosa (Ho, 2001; SBD, 2024). Como efeitos colaterais potenciais, pode-se citar: nefrotoxicidade, hipertensão e câncer de pele não melanoma. A nefrotoxicidade está relacionada à dose e ao tempo de uso da droga. Deve ser usada como tratamento intermitente e de curta duração (Ho, 2001).

A acitretina é um retinoide, um análogo sintético da vitamina A, que normaliza a proliferação e a diferenciação dos queratinócitos por meio do processo de transcrição, atuando nos receptores nucleares (Brand, 1988; Harper, 1988). Entre seus efeitos adversos, queilite (o efeito colateral mais comum), conjuntivite, eflúvio telógeno, dislipidemia, teratogenicidade e hepatite são referidos (Rendon, 2019).

Os inibidores de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) – representados por etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe – são boas opções para psoríase de moderada a grave. O etanercepte é uma proteína de fusão recombinante humana, enquanto os demais são anticorpos monoclonais. O infliximabe é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico. Já o adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 que bloqueia todo receptor (Lucka, 2012; Chao, 2019; Blauvelt, 2019; Lu, 2021). O certolizumabe pegol é um anticorpo monoclonal fragmentado humanizado contra o TNF α , possui benefícios farmacocinéticos devido à falta da região Fc e é indicado para gestantes com psoríase por não possuir propriedade de ligação ao Fc que se pode ligar ao Fc neonatal (FcRn), sugerindo que não há o transporte placentário ativo mediado por FcRn (Malek, 1998; Weir, 2006; Wakefield, 2011; Pasut, 2014; Carubbi, 2020).

Os inibidores de IL-23 são anticorpos monoclonais cujo alvo é a IL-23, citocina implicada na patogênese da psoríase. Atualmente, são representados por guselcumabe, tildraquizumabe e risanquizumabe, eficazes em várias formas de psoríase. O tildraquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que demonstrou

eficácia e boa tolerabilidade, melhorando as placas psoriásicas. O risankizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 que atua na subunidade p19 da IL-23, com mecanismo de ação semelhante aos demais (Markham, 2017; Reich, 2019; Ritchlin, 2021; Lebwohl, 2021; Jia, 2022).

O ustekinumabe tem como alvo tanto a IL-23 quanto a IL-12. A IL-23 é composta pelas subunidades p40 e p19 e foi o primeiro biológico aprovado na psoríase vulgar depois dos anti-TNF α . Seu mecanismo de ação é direcionado à subunidade p40, uma subunidade encontrada tanto na IL-23 quanto na IL-12. Ao bloquear as vias Th1 e Th17, ambas envolvidas na patogênese da psoríase, o ustekinumabe apresenta dados robustos de segurança e eficácia, com poucos efeitos colaterais, sendo os principais: fadiga, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e cefaleia (Leonardi, 2008; Papp, 2008; Tsai, 2011; Van Den Reek, 2014; Gniadecki, 2015; Warren, 2015; Lynch, 2017).

A via da interleucina 17 (IL-17) também faz parte da patogênese da psoríase, sendo tanto a molécula quanto seus receptores alvos da terapêutica. Os fármacos que atuam nessa via são representados pelo secuquimumabe, ixiquizumabe, bimequizumabe e brodalumabe. Os anti-IL17 têm ação mais rápida que os demais tratamentos. Tanto o secuquimumabe quanto o ixiquizumabe são anticorpos monoclonais que possuem alta afinidade pela IL-17 A e são efetivos tanto na psoríase de couro cabeludo quanto na psoríase ungueal. O ixiquizumabe tem indicação para artrite psoriásica e para uso pediátrico em psoríase moderada a grave, no entanto, seu uso é específico para crianças acima de 6 anos e com peso superior a 50 kg (Langley, 2014; Thaçi, 2015; Gordon, 2016, Blauvelt, 2017). O brodalumabe, um anticorpo monoclonal humano, atua diretamente no receptor da IL-17A, inibindo a atividade biológica da IL-17 A, IL-17 F, IL-17 A/F, IL-17C e IL-17 E. Ele é usado no tratamento da psoríase e se mostrou eficaz também na artrite psoriática, porém ainda não está indicado para artrite psoriásica (Papp, 2016; Puig, 2017; McMichael, 2019). Já o bimequizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 que inibe as funções da IL-17 A e IL-17 F. Ele demonstrou rapidez e efeitos mais robustos quando comparado aos outros inibidores de IL-17 e IL-23, fornecendo também uma resposta terapêutica sustentada na pele e nos sintomas articulares, porém está mais associado a infecções fúngicas, especialmente a candidíase oral (Gordon, 2021; Reich, 2021; Warren, 2021).

Há um alvo recentemente descrito na literatura: o eixo interleucina 36 (IL-36) e interleucina 1 (IL-1). Esse eixo é crucial, principalmente na Psoríase Pustulosa

Generalizada (PPG). Há atualmente 2 anticorpos monoclonais: o imsidolimabe e espesolimabe, que têm demonstrado eficácia em pacientes com PPG (Iznardo, 2021). O espesolimabe é um anticorpo monoclonal humanizado, cujo alvo é a IL-36R, sendo a primeira droga para o tratamento da PPG aguda que tem a IL-36 envolvida na patogênese (Burden, 2023).

Alguns agentes anti-IL1, como ankira, gevoquizumabe e canaquinumabe, têm mostrado bons resultados no tratamento psoriático (Mansouri, 2016; Seishima, 2022; Yatsuzuka, 2023). Há novos agentes terapêuticos emergentes, denominados pequenas moléculas, que têm sido usados para o manejo da psoríase. Seu mecanismo de ação é a inibição da via de sinalização JAK-STAT, melhorando, de forma importante, os sintomas da doença, como o tofacitinibe (Kivitz, 2022). Algumas citocinas são dependentes da sinalização JAK-STAT, como IL-12, IL-23 e INF- tipo 1. Foi identificada no genoma selvagem a TYK2 como um *loci* de suscetibilidade, e sua variante induziria a perda da função da TYK2. Dessa forma, reduziria o risco de psoríase, ou, caso a psoríase se apresentasse, a forma seria mais branda (Enerback, 2018).

O upadacitinibe tem mostrado eficácia e segurança em pesquisas clínicas na artrite psoriática, mas não está aprovado para psoríase (Fleischmann, 2019; Conaghan, 2021). O baracitinibe e o ruxolitinibe são considerados inibidores de JAK de primeira geração, têm o mesmo mecanismo de ação, produzem apoptose dos linfócitos T CD17 e podem ser uma opção para portadores de psoríase, porém não tem aprovação para doença (Guo, 2023).

Os inibidores de segunda geração da JAK são capazes de inibir seletivamente a JAK sem impactar na redução de outras citocinas, por exemplo, o deucravacitinibe, cujo alvo é a TYK2 (Krueger, 2022; Loo, 2023). O brepocitinibe, um inibidor da TYK2 e JAK1, está sendo produzido para o tratamento da psoríase (Forman, 2020).

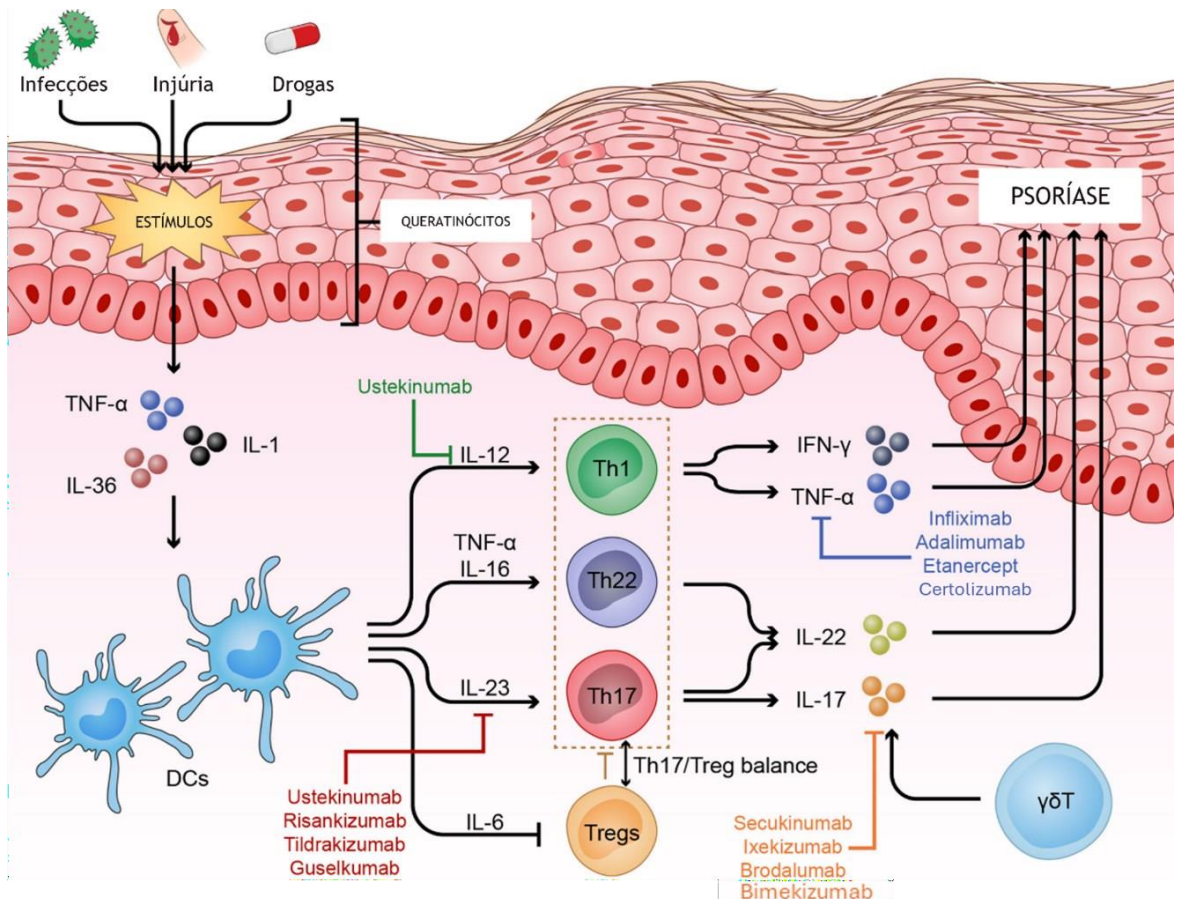


Figura 22 - Fisiopatologia da Psoríase (continuação)
 Fonte: Adaptado de Hu (2021)

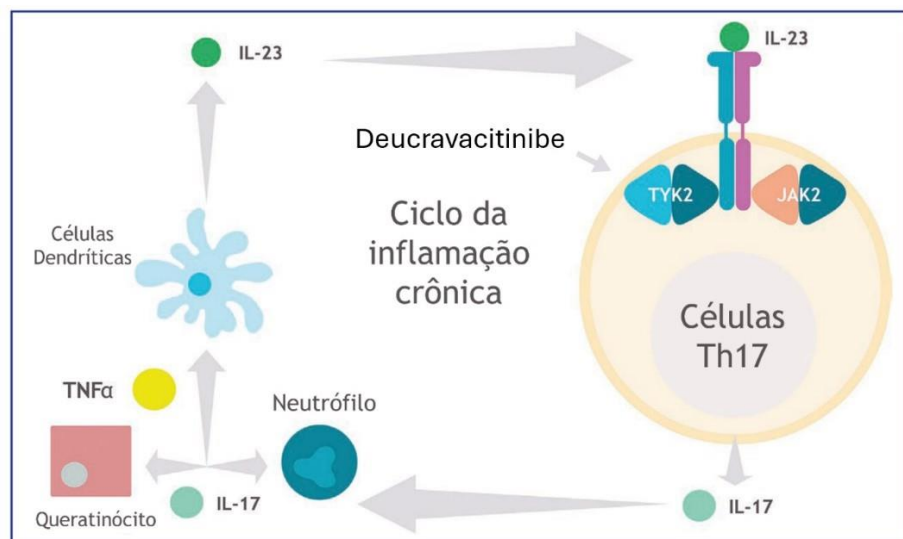


Figura 23 - Sinalização da TYK 2 no eixo IL-23/Th-17
 Fonte: Adaptado de © Bristol Myers Squibb (2021)

6. JUSTIFICATIVA

A psoríase é uma doença inflamatória crônica com complexa etiopatogênese, envolvendo múltiplas vias imunológicas e um espectro diversificado de manifestações clínicas, especialmente quando acomete áreas especiais como unhas, couro cabeludo, região genital e região palmoplantar. Os avanços recentes no entendimento dos mecanismos imunológicos da psoríase permitiram o desenvolvimento de terapias biológicas altamente direcionadas, como inibidores de TNF α , IL-12/23, IL-17 e IL-23, além de pequenas moléculas que atuam na via JAK-STAT. Dentre essas moléculas sinalizadoras, a tirosina quinase 2 (TYK2) emergiu como um elemento fundamental para a mediação das respostas inflamatórias, especialmente pela sua participação na sinalização de citocinas relevantes, tais como IL-12, IL-23 e interferons tipo 1, intimamente ligadas à fisiopatologia da doença.

Estudos genéticos recentes identificaram o gene TYK2 como um importante *locus* de suscetibilidade para psoríase, evidenciando que determinadas mutações podem reduzir o risco de desenvolvimento da doença ou modular sua gravidade, tornando-se, assim, um alvo terapêutico e diagnóstico de grande interesse. Além disso, inibidores seletivos de TYK2, como o deucravacitinibe, demonstraram eficácia e segurança em ensaios clínicos, reforçando a relevância do papel desse gene em diferentes fenótipos da psoríase.

Apesar dos avanços, pouco se sabe sobre a frequência e o impacto clínico das mutações do gene TYK2 em pacientes com psoríase localizada em áreas especiais, reconhecidamente desafiadoras em termos terapêuticos e de impacto na qualidade de vida. Essas formas clínicas apresentam resposta variável aos tratamentos disponíveis, e a presença de mutações genéticas pode influenciar tanto a expressão clínica quanto a eficácia das abordagens terapêuticas. Assim, a análise detalhada das mutações do gene TYK2 nesses pacientes pode não apenas contribuir para a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes, mas também direcionar estratégias terapêuticas mais personalizadas e eficazes.

Portanto, o estudo proposto é justificado pela necessidade de ampliar o conhecimento sobre a prevalência de variantes do gene TYK2 em diferentes apresentações clínicas da psoríase, validando metodologias genéticas específicas e subsidiando o desenvolvimento de alvos diagnósticos e terapêuticos. Tal investigação

tem potencial para impactar positivamente o manejo clínico da psoríase em áreas especiais, promovendo avanços na medicina personalizada e no entendimento da diversidade genotípica e fenotípica da doença.

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GERAL

- Determinar a prevalência de mutações do gene TYK 2 na casuística (psoríase vulgar e áreas especiais), e sua relação com as formas clínicas (vulgar *versus* áreas especiais) e características terapêuticas envolvidas.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Validar a análise de mutações genéticas, por meio do sequenciamento SANGER no laboratório de dermatomicologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília;
- Definir alvos prioritários no gene TYK2 para estudos na psoríase;
- Avaliar a frequência de mutações do gene TYK2 em pacientes com psoríase ungueal;
- Avaliar a frequência de mutações do gene TYK2 em pacientes com psoríase do couro cabeludo;
- Avaliar a frequência de mutações do gene TYK2 em pacientes com psoríase genital;
- Avaliar a frequência de mutações do gene TYK2 em pacientes com psoríase palmoplantar;
- Verificar se o perfil das mutações da TYK2 em pacientes com psoríase em áreas especiais e na psoríase vulgar tem impacto diferenciado no tratamento com imunomoduladores.

8. METODOLOGIA

8.1. LOCAL E CIRCUNSTÂNCIAS DO ESTUDO

Esta pesquisa faz parte do projeto de estudo de vida real, aprovado em diversos hospitais públicos federais da rede EBSEH, denominada “Doenças autoimunes de vida real no Brasil: um estudo de coorte multicêntrico”. Trata-se de um estudo transversal, com 36 meses de duração e os pacientes foram recrutados no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília – HUB da Universidade de Brasília (UnB). O recrutamento dos pacientes foi realizado a partir do mês de janeiro de 2022 com final em dezembro de 2024.

8.2. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB (FM-UnB) sob o número de identificação CAAE: 68068323.3.1001.5558. Para todos os pacientes que aceitaram participar do estudo, foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O presente estudo representa um braço previsto do registro indicado. O projeto registrado trata de um estudo de vida real aprovado em toda a rede EBSEH coordenados pelos Drs. Patrícia Shu Kurizky e Ciro Martins Gomes com criação de biorrepositório aprovado fora da temática especial conforme RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

8.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: pacientes com 18 anos ou mais, diagnóstico de psoríase confirmado por dermatologista e aceitação em participar do estudo, seja por assinatura própria do TCLE ou assinatura por responsável legal.

8.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, pertencentes a comunidades indígenas, pacientes com incapacidade de compreender e/ou preencher o TCLE, com doenças mentais orgânicas, funcionais, oligofrenia ou qualquer condição que comprometa a qualidade da informação fornecida pelo paciente.

Para cumprir os objetivos propostos, todos os pacientes incluídos no estudo passaram por avaliação clínica com registro em ficha de atendimento padrão. Nela, foram avaliados os seguintes parâmetros: dados epidemiológicos (idade, sexo, cor, local de residência, naturalidade e procedência), dados da história clínica (diagnóstico de psoríase e/ou artrite psoriática, antecedentes familiares, forma clínica, localização das lesões, avaliação de gravidade [PASI e DLQI], comorbidades, uso de drogas crônicas, tratamentos prévios e atual). Quanto às medicações, foram avaliados: tipo, doses, tempo de administração e dose acumulada. Após avaliação e inclusão no estudo, os pacientes coletaram sangue total por venopunção cubital.

Conforme a RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 do CNS não foram realizadas análises de genética humana de temática especial, envolvendo: envio para o exterior de material biológico humano; alterações da estrutura genética de células humanas para utilização *in vivo*; pesquisas na área da genética da reprodução humana (reprogenética); pesquisas em genética do comportamento; e pesquisas nas quais esteja prevista a dissociação irreversível dos dados dos participantes de pesquisa.

8.5. VERIFICAÇÃO DE VARIANTES DA TYK2

Após a coleta de 2 ml de sangue periférico, que foram armazenados em tubos contendo heparina (tampa verde), 200 µl foram utilizados para a extração de DNA. A extração foi realizada por meio do *kit* Purelink Genomic DNA MiniKit (Thermofisher, Waltham, Estados Unidos da América), conforme as orientações do fabricante.

A amplificação do material genético foi direcionada para o gene TYK2. Duas sequências-alvo foram utilizadas para este procedimento: uma desenhada pelos próprios pesquisadores e outra disponível na base de dados da empresa (Thermofisher, Waltham, Estados Unidos da América). As sequências foram

escolhidas com base em extensa revisão narrativa da literatura realizada pelo pesquisador e conferem alterações genéticas de interesse no contexto da evolução da psoríase, suas comorbidades e o seu tratamento adequado. Abaixo são incluídos detalhes sobre cada par de iniciadores utilizados neste estudo.

8.6. Par de iniciadores número 1

5' – CCTATGCCTTTCTTTCCTTTCT – 3' e 5' - GAGTGCCTGAAGGAGTATAAG – 3'

Esse par de iniciadores tem como alvo uma sequência genética de 506 pares de base. Trata-se de uma sequência desenhada pelos próprios pesquisadores envolvidos por meio da ferramenta *Primer-BLAST – Primer Designing Tool*, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. A sequência foi sintetizada pela empresa ThermoFisher (Waltham, Estados Unidos da América). Esse gene codifica uma tirosina quinase da família JAK, que se liga ao domínio citoplasmático de receptores de citocinas tipo I e II para ativar a sinalização via fosforilação. Ele participa das vias de interferon tipo I e III, sendo crucial na imunidade antiviral. Uma variante nesse gene causa Imunodeficiência 35. O principal objetivo desta sequência foi a identificação do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs34536443, também descrito como c.3310C>G (p. Pro1104Ala or P1104A). Trata-se de uma variante localizada no cromossomo 19, na posição 10352442 e no gene TYK2. Essa variante, de herança autossômica recessiva, mostrou-se associada a um aumento expressivo do risco de desenvolvimento de tuberculose, particularmente quando indivíduos portadores do genótipo homocigoto (Boisson-Dupuis *et al.*, 2018). A sequência estudada e a posição do SNP prioritário estão descritas a seguir.

8.7. Sequência estudada

CCTATGCCTTTCTTTCCTTTCTTTTCTTTCTCTCTCTCCGTCCTGTCCTGTCTT
AGACGGAGTCTCGCTCTGTACCCAGCTGGAGTGCAGTCGGGAGATCTCGGCT
CACTGCAAGCTCCGCCTCCCGGGTTCATGCCATTCTCCTGCCTCAGTCTCCTGA
GTAGCTGGGACTACAGGCGCCCGCCACCACGCCTGGCTAATTTTTTTTGTATTT
TTAGTAGAGACGGGTTTCACCGTGTAGCCAGGTTGGTCTCGATCTCCTGACCT
CGTGATCCGCCCCGCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCTTGAGCCA
CCGCGCCTGGCCCAGCCTATGCCTTTCTAATTGCTCTAGCAAACCTCCCGGTGG
GGCTGCGGGCCTGGCTCTCACCGTGGGGG **G>C** GCTCTGGCTGGAGTCACAG

TGCGTCAGCAGCTCATACAGGGTCACCCCGAAGGACCAGACATCTGACGCATA
GTAGAACTTATACTCCTTCAGGCACTC

8.8. Par de iniciadores número 2

5' - CACACACAGGCCACACACCAG - 3' e 5' - CAGCCACCTTTCTCTCTTGAACCTT
- 3'.

Esse par de iniciadores tem como alvo uma sequência genética de 412 pares de base e foi confeccionado na empresa Thermo Fisher (Waltham, Estados Unidos da América). O par de iniciadores também visa uma região que codifica uma tirosina quinase da família JAK, do gene TYK2, localizado no cromossomo 19, nas posições 10359157-10359568. O principal SNP alvo foi o rs12720356, uma das principais mutações que já foram relacionadas com a psoríase e com outras doenças autoimunes de acordo com revisões sistemáticas da literatura (Tao, 2011; Sigurdsson, 2005; Wang, 2009). O rs12720356, também conhecido como variante I684S no gene TYK2, está associado à proteção contra a psoríase devido à sua capacidade de diminuir a sinalização de STAT4 em resposta à IL-12 (Enerbäck, 2018). A sequência estudada e a posição do SNP prioritário estão descritas a seguir.

8.9. Sequência estudada

CACACACAGGCCACACACCAGGTAGCTGAGGGCGCTGGCCAGCTGCTGGGCC
ACCACCATCTTCCAAGCCATGGGCACATGGCCCCGCTCCCTCCGCAGCCACAC
ATCCAGGGGTCCGTGCTCCACGTACTCTGTCACCATG[A>C]TATCTGTAAAGAC
ACAGCTGCTCTGGGGCAACCTGCCTGCTTCTGCCCTCTGGATGGCGGGGAATT
GGGGGAGACGCCAGGGAGGGACTTGGCATGTGGCTGGGGAGGTGTCAGGGC
AGAGGTGTGGGTGGAGTTTGGTCTGGGTTGAAAGTGAGTTTGGGGAGAGAAGA
AATGCGGAATGCAGCAGAGGCAGCGGTGGATGAGGGCATTGGGGTCCAAGTG
GGATGGGGCACGGAAGAAGTTGAAGTTCAAGAGAGAAAGGTGGGCTG.

As seguintes mutações adicionais também foram buscadas nesta sequência pré-fabricada: rs552478414, rs772099574, rs372676149, rs992129181, rs375987424, rs201502911, rs766131781, rs747686692, rs916179704, rs751325446, rs769862700, rs769104398, rs1012915226, rs767389814, rs149540700, rs924698025, rs754407756, rs187919920, rs200791116, rs746953341, rs1017051918,

rs554901251, rs749003655, rs567228639, rs773286437, rs1051747380, rs150720314, rs557418604, rs993106268, rs1007569961, rs772557126, rs750595500, rs1031710526, rs1017537733, rs1039328981, rs777098777, rs533647049, rs539189311, rs754899482, rs549371062, rs756777574, rs539843900, rs748710102, rs762885974, rs769066197, rs775719808, rs943066074, rs116783296, rs922999721, rs150428356, rs752724238, rs756870112, rs777784293, rs55882956 e rs1038803054.

As PCR em tempo real foram realizadas em um dispositivo Quatstudio 5 (ThermoFisher Scientific, Waltham, EUA), utilizando 1x *PowerUp SYBR Green Master Mix* (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA), com um volume final de 20µL, 10µM de cada iniciador, 20ng do DNA genômico extraído e água ultrapura. As temperaturas e ciclos escolhidos foram os seguintes: 50° C por 2 minutos para ativação da UDG; 95° C por 2 minutos para ativação da enzima polimerase; 40 ciclos de 95° C por 15 segundos; e 60° C por 1 minuto. A curva *melting* foi processada em incrementos de 0,3° C de 55° C a 95° C.

Após a PCR em tempo real, utilizaram-se produtos contendo SYBR *green MiniKit* (Thermo Fisher, Waltham, Estados Unidos da América). Em seguida, o sequenciamento Sanger foi realizado. Os alvos de TYK2 foram sequenciados utilizando amplicons obtidos do qPCR, embora o sequenciamento genético geralmente seja realizado após o PCR convencional. O qPCR é considerado mais rápido e sensível. O SYBR *green* presente nos produtos de qPCR não interferiu significativamente no sequenciamento porque foi utilizado um pequeno volume desse produto, que foi diluído, resultando em baixa concentração.

O sequenciamento genético foi realizado pela empresa ACTGene Análises Moleculares LTDA Serviços de Sequenciamento de DNA, CNPJ: 10.579.265/0001-40 Insc. Para a reação de sequenciamento, 5 µL do produto de PCR foram purificados com reagente de limpeza de produtos de PCR ExoSAP-IT (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Estados Unidos da América) a 37° C por 5 minutos. Para cada gene, uma reação de sequenciamento foi preparada utilizando 3 µL de produto qPCR purificado; 0,3 µM de cada *primer* separadamente (unidirecional) e um *kit* de sequenciamento de ciclo BigDye Terminator v3.1 (Life Technologies, Carlsbad, CA, Estados Unidos da América) seguindo as instruções do fabricante.

Após o sequenciamento, os produtos foram purificados utilizando BigDye Xterminator (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Estados Unidos da América), de

acordo com a instrução do fabricante. As análises de sequenciamento foram realizadas utilizando um Analisador Genético ABI 3500 com polímero POP7 e capilar de 50 cm (Life Technologies, Carlsbad, CA, Estados Unidos da América). As sequências obtidas foram analisadas no *software* Geneious® (versão 10.1.3) e comparadas com as sequências de referência no GenBank (National Center for Biotechnology Information, Estados Unidos da América). Outros programas como o BioEdit (HALL, 1999) e VarSome (Kopanov *et al.*, 2019) foram utilizados.

8.10. Análise estatística

Seguindo o objetivo principal, as frequências de variantes encontradas foram descritas. A frequência dessas variantes foi relacionada com características demográficas e clínicas, incluindo a ocorrência de psoríase ungueal, do couro cabeludo, palmoplantar e genital, detectadas pelo teste exato de Fisher para variáveis categóricas e pelo teste de Wilcoxon para variáveis numéricas. Considerando-se que os principais preditores de um bom resultado ao tratamento são a gravidade da psoríase (o que inclui acometimento de áreas especiais) e o tipo de tratamento, optou-se por criar um modelo ajustado multivariado para avaliação da influência dessas variáveis, junto com a presença de variantes da TYK2 na ocorrência de falha terapêutica. Para isso, utilizou-se um modelo de regressão de Poisson com a função glm. Utilizou-se o programa Estatístico R, versão 4.4.2 (R Core Team (2021); R. *A language and environment for statistical computing*; R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria; URL <https://www.R-project.org/>). A significância estatística definida foi de $p < 0,05$ e intervalo de confiança (IC) de 95%.

9. RESULTADOS

Foram incluídos 178 pacientes com psoríase no estudo. Desses, 95 pacientes eram do sexo masculino e 83 pacientes do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 50,25 anos (desvio padrão = 14,45).

Ao menos uma variante dos SNPs principais foi achada em apenas 6 pacientes (3,37%), sendo um paciente heterozigoto para rs34536443 (0,56%) e 5 pacientes heterozigotos para rs12720356 (2,81%). Nenhum outro SNP foi identificado nessa amostra. Dada a baixa frequência das mutações na população estudada e considerando-se que ambas as mutações podem resultar em alterações da transcrição e expressão gênica da TYK2, optou-se pela agregação de ambas as mutações (considerar sempre os 6 pacientes com mutações heterozigotas em ao menos um dos SNPs pesquisados) nas avaliações de associação.

Não se observou qualquer associação entre a presença de variante do TYK2 e características demográficas incluindo sexo, idade dos pacientes e histórico familiar de psoríase (Tabela 1).

Tabela 1 - Associação entre a presença de variante do gene TYK2 e as características demográficas dos pacientes com psoríase.

	Com variante TYK2 (n = 6)	Sem variante TYK2 (n = 172)	P-valor
Sexo masculino	3	92	1,000
Idade mediana (IIQ)	53,00(20,00)	48,50(21,25)	0,974
Histórico familiar de psoríase	2	75	0,699

Legenda: n = número de pacientes; IIQ = Intervalo interquartil. Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste exato de Fisher e para as variáveis numéricas utilizou-se o teste de Wilcoxon.

Apesar da mediana de DLQI dos pacientes com variante ter sido maior, não se observou significância estatística entre algumas das características da psoríase, como algumas métricas de gravidade, presença de comorbidades com a presença de variante do gene TYK2 (Tabela 2).

Tabela 2 - Associação entre a presença de variante do gene TYK2 e as características clínicas dos pacientes com psoríase.

	Com variante TYK2 (n = 6)	Sem variante TYK2 (n = 172)	P-valor
PASI mediana (IIQ)	2,60(5,6)	1,60(4,8)	0,516
BSA mediana (IIQ)	4,00(5,25)	1,00(5,25)	0,506
DLQI mediana (IIQ)	11,50(8,50)	3,00(10,50)	0,105
Artrite psoriásica (n = 41)	1	40	1,000

Legenda: n = número de pacientes; PASI = *Psoriasis Area Severity Index*; IIQ = Intervalo interquartil; BSA = *Body Surface Area*; DLQI = Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia. Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste exato de Fisher e para as variáveis numéricas utilizou-se o teste de Wilcoxon.

Com relação à terapêutica clínica dos pacientes, aferiu-se que 16 pacientes estavam sem tratamento sistêmico, utilizando apenas tratamentos tópicos. Por outro lado, 21 pacientes utilizavam metotrexato, 83 pacientes utilizavam medicações anti-TNF (4 etanercepte, 7 infliximabe, 72 adalimumabe), 17 pacientes utilizavam o ustequinumabe, 34 pacientes faziam uso do secuquinumabe e 7 pacientes utilizavam bloqueadores da IL23 (2 guselcumabe e 5 risanzumabe).

No momento da entrevista e consulta clínica, 59 pacientes estavam em falha terapêutica considerada por um valor de PASI, BSA ou DLQI maior do que 10, enquanto 119 dos pacientes avaliados estavam em remissão da psoríase. A Tabela 3 mostra que não houve relação entre a falha terapêutica ou o tipo de tratamento utilizado pelo paciente com a presença de mutações avaliadas para o TYK2.

Tabela 3 - Associação entre a presença de variante do gene TYK2 e as características terapêuticas da psoríase.

	Com variante TYK2 (n = 6)	Sem variante TYK2 (n = 172)	P- valor
Falha terapêutica no momento da entrevista (n = 59)	4	55	0,095
Classe de tratamento			0,322
Sem tratamento sistêmico (n = 16)	0	16	
Metotrexato (n = 21)	0	21	
Anti-TNF (n = 83)	2	81	
Anti-IL12/23 (n = 17)	2	15	
Anti-IL17 (n = 34)	2	32	
Anti-IL23 (n = 7)	0	7	

Legenda: n = número de pacientes; TNF = Fator de necrose tumoral; IL = Interleucina. Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste exato de Fisher e para as variáveis numéricas utilizou-se o teste de Wilcoxon.

Não se observou qualquer relação entre o tipo de psoríase, bem como acometimento de áreas especiais com a presença das mutações buscadas do gene TYK2 (Tabela 4).

Tabela 4: Associação entre o tipo de psoríase, acometimento de áreas especiais, com a presença de mutações do gene TYK2.

	Com variante TYK2 (n = 6)	Sem variante TYK2 (n = 172)	P-valor
Psoríase vulgar (n = 137) *	4	133	0,623
Psoríase Ungueal (n = 45)	2	43	0,644
Palmoplantar (n = 14)	1	13	0,393
Psoríase do couro cabeludo (n = 68)	3	65	0,676
Psoríase genital (n = 41)	3	38	0,136

Legenda: n = número de pacientes. Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste exato de Fisher e para as variáveis numéricas utilizou-se o teste de Wilcoxon.

A análise ajustada para o tipo de tratamento utilizado e a presença de mutações do gene TYK2 foi realizada por meio de um modelo de regressão de Poisson. * Apenas 80 pacientes de psoríase vulgar não tinham lesões em áreas de alto impacto, sendo apenas 1 com variante rs34536443 isolada. A estratificação mais detalhada das formas clínicas não foi possível pela raridade das mutações.

A presença de falha terapêutica esteve significativamente relacionada com o tipo de tratamento utilizado pelo paciente ($p < 0,001$). A tabela 5 mostra a relação da falha terapêutica com o tratamento utilizado. Não houve diferença no número de falhas terapêuticas em pacientes que utilizavam anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL17 e anti-IL23.

Por outro lado, pacientes em uso do ustekinumabe, um anti-IL12/23, tiveram 29,41% de falha, enquanto pacientes sem tratamento sistêmico apresentaram 75% de falha terapêutica ($p = 0,015$). Esta melhor resposta também foi vista em pacientes que utilizaram anti-IL17, anti-TNF e metotrexato, os quais apresentaram uma taxa de falha de 38,24% ($p = 0,032$) e 20,48% ($p < 0,001$), respectivamente, e, portanto, menor do que aqueles pacientes sem tratamento sistêmico. Além disso, os usuários de anti-TNF (20,48%) demonstraram menor frequência de falha terapêutica do que os pacientes que utilizavam metotrexato (42,86%) ($p = 0,048$).

A análise multivariada mostrou que a ocorrência de lesões ungueais, genitais e do couro cabeludo ($p < 0,05$) esteve associada à maior quantidade de falha terapêutica, independentemente do tipo de tratamento utilizado e da presença de variante do gene da TYK2 (Tabela 5).

Tabela 5 - Associação entre a falha terapêutica, tipo de tratamento utilizado, a presença de variante do gene TYK2 e a ocorrência de psoríase em áreas especiais.

	Falha terapêutica (n = 59)	Psoríase em remissão (n = 119)	P-valor	P-valor ajustado
Presença de variante do gene TYK2 (n = 6)	4	2	0,095	> 0,05
Psoríase vulgar (n = 137)	43	94	0,470	0,626
Psoríase Ungueal (n = 45)	28	17	< 0,001	0,002
Palmoplantar (n = 14)	3	11	0,393	0,478
Psoríase do couro cabeludo (n = 68)	39	29	< 0,001	< 0,001
Psoríase genital (n = 41)	30	11	<0,001	< 0,001

Legenda: n = número de pacientes. Para as variáveis categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para avaliação da influência de cada tipo de psoríase em área especial utilizou-se ajuste para o tipo de tratamento utilizado e a presença de variante do gene TYK2 por meio de uma regressão de Poisson.

10. DISCUSSÃO

A psoríase é uma doença autoimune multifatorial caracterizada pela inflamação crônica da pele e, frequentemente, das articulações. Avanços recentes na genômica permitiram o mapeamento de múltiplos loci genéticos associados à suscetibilidade e progressão da doença, entre os quais o gene TYK2 tem ganhado destaque. O papel desse gene na via de sinalização de citocinas o posiciona como um potencial modulador do risco e da gravidade da psoríase.

A via de sinalização dependente do gene TYK2 é circuito imunológico mais importante para a perpetuação da psoríase. De modo simplista, pode-se demonstrar didaticamente que a psoríase ocorrerá em pacientes geneticamente predispostos e que nesses pacientes, após um gatilho ambiental, os queratinócitos e outras estruturas da pele serão reconhecidos como uma estrutura estranha ao organismo. Apesar da complexa resposta imunológica, sabe-se que esse antígeno estimula, por meio da IL23, a transcrição através da via TYK2, que, por sua vez, realizará a produção da IL17, citocina final efetora e que estimulará novamente o queratinócito, resultando em alto turnover celular.

O TYK2 pertence à família das Janus quinases (JAKs) e está envolvido na transdução de sinais de diversas citocinas, incluindo interleucinas cruciais para a resposta imune, como IL-12, IL-23 e interferons (O'shea, 2008; Ghoreschi, 2009; Ghoreschi, 2010; Coskun, 2013). Essas vias modulam tanto a diferenciação de linfócitos Th17 quanto a produção de citocinas pró-inflamatórias, elementos centrais na fisiopatologia da psoríase (Akiyama *et al.*, 2018; Armstrong *et al.*, 2023). Estudos recentes identificaram polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene TYK2 associados à suscetibilidade reduzida à psoríase e a outras doenças autoimunes. O SNP rs12720356 (variante I684S), por exemplo, demonstrou efeito protetor por diminuir a sinalização de STAT4 em resposta à IL-12, modulando, assim, o perfil inflamatório cutâneo. Outros SNPs, como rs34536443, também têm sido investigados quanto ao seu impacto funcional.

Nesse estudo, entre 178 pacientes com psoríase, apenas 6 (3,37%) apresentaram mutações relevantes em SNPs do TYK2, com prevalência da variante rs12720356. Contudo, a frequência dessas alterações foi baixa, e não se observou associação estatisticamente significativa com variáveis demográficas, clínicas ou

terapêuticas, como sexo, idade, gravidade da doença (PASI, BSA, DLQI), presença de comorbidades ou resposta a diferentes classes de tratamento biológico. Poderia se esperar que qualquer variante no gene TYK2 pudesse desregular a produção de citocinas vitais na fisiopatologia da psoríase e a não associação aqui encontrada pode ser resultante apenas da baixa frequência das mutações. Além disso, só foram encontrados pacientes considerados heterozigotos para os SNPs descritos, o que também pode explicar a ausência de associações clínicas mais proeminentes como seria esperado em pacientes com mutações homozigotas. Além disso, o impacto funcional dos polimorfismos pode depender de interações com outros genes e fatores ambientais, tornando a influência isolada do TYK2 limitada em determinados contextos (Augustin *et al.*, 2010; Bachelez, 2020).

Por outro lado, relatos da literatura sugerem que variantes do TYK2 podem oferecer efeito protetor contra a psoríase grave, possivelmente via modulação da sinalização de citocinas inflamatórias. Ensaaios com inibidores seletivos de TYK2 vêm mostrando eficácia clínica em pacientes refratários a outros tratamentos, reforçando o potencial do gene como alvo terapêutico (Bachelez, 2020). A associação entre a presença de mutações e o histórico familiar de psoríase não alcançou significância estatística, mas foi 10% mais frequente em pacientes sem variantes do TYK2, podendo reforçar um fator protetor das mutações. Estudos em populações mais representativas podem revelar a real relevância deste quesito.

O estudo apresenta limitações, como o tamanho reduzido da amostra para variantes raras e a ausência de um grupo controle populacional. Por outro lado, a amostra deriva de um hospital terciário, onde os casos mais complexos e graves são encaminhados para o Hospital Universitário de Brasília (HUB), o que pode constituir um viés de seleção, dificultando inferências definitivas sobre o papel do TYK2 na população brasileira com psoríase. Investigações multicêntricas e metanálises podem contribuir para esclarecer a real magnitude do efeito dos polimorfismos do TYK2 sobre a susceptibilidade, gravidade e resposta terapêutica na psoríase. Ademais, o avanço das terapias-alvo, como inibidores seletivos de JAKs/TYK2, sugere um campo promissor para intervenções personalizadas, sobretudo em pacientes portadores de variantes funcionais (Bartholomew *et al.*, 2023).

O gene TYK2 desempenha papel relevante na imunorregulação da psoríase, especialmente via sinalização de citocinas do eixo IL-12/IL-23 (Strange, 2010; Franke, 2010). Polimorfismos funcionais, como o rs12720356, parecem conferir proteção

parcial à doença, embora a frequência e o impacto clínico dessas variantes possam variar substancialmente entre diferentes populações. Novas pesquisas são necessárias para definir o papel do TYK2 como marcador de risco e alvo terapêutico na psoríase.

11. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que as mutações pesquisadas neste estudo e que estão localizadas no gene TYK2 são infrequentes e ocorreram em apenas 3,37% dos casos aqui estudados. Essas mutações também foram infrequentes em pacientes com psoríase de áreas especiais. Não foram encontrados pacientes homozigotos para os SNPs estudados.

Como parte dos objetivos específicos, pode-se concluir que:

- A execução do sequenciamento SANGER, em parceria com empresas privadas, foi validada no Laboratório de Dermatocologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília;
- Os alvos de variante do gene TYK2 rs34536443 e rs12720356 foram definidos como prioritários com base na literatura científica atual;
- Observou-se variante do gene TYK2 em 2 pacientes com psoríase ungueal;
- Observou-se variante do gene TYK2 em 3 com psoríase couro cabeludo;
- Observou-se variante do gene TYK2 em 3 pacientes com psoríase genital;
- Observou-se variante do gene TYK2 em 1 paciente com psoríase palmoplantar;
- Observou-se que apenas o acometimento de áreas especiais, tais como a ungueal, do couro cabeludo e genital tiveram impacto independente na ocorrência de falha terapêutica dos pacientes em tratamento para psoríase.

REFERÊNCIAS

- ABDUELMULA, Abrahim; GOODERHAM, Melinda. Inibição de TYK2: mudando o tratamento Panorama da psoríase? **Rev Clin Immunol.**, v. 18, n. 3, p. 185-187, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34809510/>. Acesso em: 15 out. 2025.
- AKIYAMA, M.; TAKEICHI, T.; MCGRATH, J. A. *et al.* Autoinflammatory keratinization diseases: an emerging concept encompassing various inflammatory keratinization disorders of the skin. **Journal of Dermatological Science**, [S. l.], v. 90, p. 105-111, 2018.
- ALDABBAS, R.; SHAKER, O.G.; ISMAIL, M.F. *et al.* miRNA-559 and MTDH as possible diagnostic markers of psoriasis: Role of PTEN/AKT/FOXO pathway in disease pathogenesis. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 478, p. 1427-1438, 2023.
- AMITAL, H.; BARAK, V.; WRINKLER, R.E. *et al.* Impact of treatment with infliximab on serum cytokine profile of patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 1110, p. 649-660, 2007.
- ARMSTRONG, A. W.; READ, C. Pathophysiology, Clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. **JAMA**, v. 323, p. 1945–1960, 2020.
- ARMSTRONG, A.W.; BOHANNAN, B.; MBURU, S. *et al.* Patient Perspectives on Psoriatic Disease Burden: Results from the Global Psoriasis and Beyond Survey. **Dermatology**, v. 239, p. 621-634, 2023.
- AUGUSTIN, M.; REICH, K.; BLOME, C. *et al.* Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. **British Journal of Dermatology**, [S. l.], v. 163, p. 580–585, 2010.
- BACHELEZ, H. Pustular psoriasis: The dawn of a new era. **Acta Dermato-Venereologica**, [S. l.], v. 100, p. 5651, 2020.
- BARTHOLOMEW, E.; CHUNG, B.-Y.; DAVIS, M. *et al.* Rapid Remission of Sunburn-Induced Guttate Psoriasis with Guselkumab. **Dermatol. Ther.**, v. 13, p. 2473-2478, 2023.
- BLAUVELT, A.; REICH, K.; LEBWOHL, M. *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: Pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v. 33, p. 546-552, 2019.
- 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 up to 1 year: Results from the clear study. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 76, p. 60-69.e9, 2017.
- BOISSON-DUPUIS, S. ; RAMIREZ-ALEJO, n. ; PATIN. E. *et al.* Tuberculosis and impaired IL-23-dependent IFN- γ immunity in humans homozygous for a common TYK2 missense variant. **Science Immunology**, [S. l.], v. 3, n. 30, p. eaau8714, 21

dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau8714>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341984/>. Acesso em: 12 jul. 2025.

BORSKA, L.; ANDRYS, C.; KREJSEK, J. *et al.* Serum levels of the pro-inflammatory cytokine IL-12 and the anti-inflammatory cytokine IL-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regimen. **Int. J. Dermatol.**, v. 47, p. 800-805, 2008.

BOUTET, M. A.; NERVIANI, A.; GALLO AFFLITTO, G. *et al.* Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: the clinical importance of its divergence in skin and joints. **Int J Mol Sci.**, v. 19, p. 2, 2018. doi:10.3390/ijms19020530

BRAND, N.; PETKOVICH, M.; KRUST, A. *et al.* Identification of a second human retinoic acid receptor. **Nature**, v. 332, p. 850-853, 1988.

BRANDON, A.; MUFTI, A.; SIBBALD, R.G. Diagnosis and management of cutaneous psoriasis: A review. **Adv. Ski. Wound Care**, v. 32, p. 58-69, 2019.

BURDEN, A. D. Spesolimab, an interleukin-36 receptor monoclonal antibody, for the treatment of generalized pustular psoriasis. **Expert Rev. Clin. Immunol.**, v. 19, p. 473-481, 2023.

BURKE, J. R.; CHENG, L.; GILLOOLY, K. M. *et al.* Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. **Sci Transl Med.**, v. 11, p. 502, 2019. doi:10.1126/scitranslmed.aaw1736

CANTARUTTI, A.; DONÀ, D.; VISENTIN, F. *et al.* Epidemiology of frequently occurring skin diseases in Italian children from 2006 to 2012: a retrospective, population-based study. **Pediatr Dermatol**, v. 32, p. 668-678, 2015.

CAPON, Francesca. The Genetic Basis of Psoriasis. **Int J Mol Sci.**, v. 25, n. 18, p. 2526, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186830/>. Acesso em: 15 out. 2025.

CARNEIRO, J. N. **Artrite psoriásica em pacientes com psoríase: avaliação de características clínicas e epidemiológicas em um grupo de 133 pacientes brasileiros**. 2011. 97f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

CARUBBI, F.; FIDANZA, R.; PALMIERI, M. *et al.* Safety and efficacy of certolizumab pegol in a real-life cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. **J. Dermatol. Treat.**, v. 31, p. 692-697, 2020.

CHAO, R.; KAVANAUGH, A. Psoriatic Arthritis: Newer and Older Therapies. **Curr. Rheumatol. Rep.**, v. 21, p. 75, 2019.

CHEN, A.; LUO, Y.; XU, J. *et al.* Latest on biomaterial-based therapies for topical treatment of psoriasis. **J. Mater. Chem. B.**, v. 10, p. 7397-7417, 2022.

CHOON, S. E.; LAI, N. M.; MOHAMMAD, N. A. *et al.* Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. **Int J Dermatol.**, v. 53, p. 676-684, 2014.

CHRISTOPHERS, E. Psoriasis - Epidemiology and clinical spectrum. **Clin. Exp. Dermatol.**, v. 26, p. 314-320, 2001.

CONAGHAN, P. G.; MYSLER, E.; TANAKA, Y. *et al.* Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis: A Benefit–Risk Assessment Across a Phase III Program. **Drug Saf.**, v. 44, p. 515-530, 2021.

CORDEN, E.; HIGGINS, E.; SMITH, C. Hypercalcaemia-induced kidney injury caused by the vitamin D analogue calcitriol for psoriasis: A note of caution when prescribing topical treatment. **Clin. Exp. Dermatol.**, v. 41, p. 899-901, 2016.

COSKUN, M.; SALEM, M.; PEDERSEN, J.; NIELSEN, O. H. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Pharmacological Research**, v. 76, p. 1–8, 2013.

DAND, Nick; STUART, Philip E.; BOWES, John; ELLINGHAUS, David; NITITHAM, Joanne; SAKLATVALA, Jake R. *et al.* GWAS meta-analysis of psoriasis identifies new susceptibility alleles impacting disease mechanisms and therapeutic targets. **Nature Communications**, v. 16, p. 2051, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-56719-8.

DUPIRE, G.; DROITCOURT, C.; HUGHES, C. *et al.* Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. **Cochrane Database Syst Rev**, 2019, 3: CD011571.

EDER, L.; WIDDIFIELD, J.; ROSEN, C. F. *et al.* Trends in the prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in Ontario, Canada: a population-based study. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 71, p. 1084-1091, 2019.

ENERBÄCK, C.; SANDIN, C.; LAMBERT, S. *et al.* The psoriasis-protective TYK2 I684S variant impairs IL-12 stimulated pSTAT4 response in skin-homing CD4+ and CD8+ memory T-cells. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 7043. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5935702/>. Acesso em: 16 out. 2025.

ENERBACK, C. Soluble biomarkers in psoriasis. **Eur. J. Dermatol.**, v. 21, n. 6, p. 844-850, 2011.

ENERBACK, C.; SANDIN, C.; LAMBERT, S. *et al.* The psoriasis-protective TYK2 I684S variant impairs IL-12 stimulated pSTAT4 response in skin-homing CD4+ and CD8+ memory T-cells. **Sci Rep.**, v. 8, n. 1, p. 7043, 2018.

FATHI, N.; RASHIDI, G.; KHODADADI, A. *et al.* STAT3 and apoptosis challenges in cancer. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 117, p. 993-1001, 2018.

FELDMAN, S. R.; KRUEGER, G. G. Psoriasis assessment tools in clinical trials. **Ann Rheum Dis**, v. 64, suppl. 2, p. ii65-ii68, 2005.

FINLAY, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. **Br J Dermatol**, v. 152, p. 861–867, 2005.

FINLAY, A. Y.; KHAN, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. **Clin Exp Dermatol**, v. 19, p. 210-216, 1994.

FLEISCHMANN, R.; PANGAN, A. L.; SONG, I. *et al.* Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. **Arthritis Rheumatol.**, v. 71, p. 1788-1800, 2019.

FORMAN, S. B.; PARISER, D. M.; POULIN, Y. *et al.* TYK2/JAK1 Inhibitor PF-06700841 in Patients with Plaque Psoriasis: Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **J. Investig. Dermatol.**, v. 140, p. 2359-2370.e5, 2020.

FRANKE, A.; McGOVERN, D. P.; BARRETT, J. C. *et al.* Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. **Nature Genetics**, v. 42, n. 12, p. 1118–1125, 2010.

FREDRIKSSON, T.; PETTERSSON, U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. **Dermatology**, v. 157, n. 4, p. 238-244, 1978.

FURTUNESCU, A.R.; GEORGESCU, S. R.; TAMPA, M. *et al.* Inhibition of the JAK-STAT Pathway in the Treatment of Psoriasis: A Review of the Literature. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 25, p. 4681, 2024.

GAO, Y.; XU, T.; WANG, Y. *et al.* Fisiopatologia e tratamento da psoríase: da prática clínica à pesquisa básica. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 1, p. 56, 2025.

GASPARI, V.; ORIONI, G.; PERON, I. *et al.* A case of guttate psoriasis after primary herpetic gingivostomatitis. **Int. J. STD AIDS.**, v. 35, p. 739-741, 2024.

GAZEL, U.; AYAN, G.; SOLMAZ, D. *et al.* The impact of smoking on prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis. **Rheumatology**, v. 59, p. 2695-2710, 2020.

GHORESCHI, K.; BALATO, A.; ENERBÄCK, C. *et al.* Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. **Lancet**, v. 397, n. 10275, p. 754-766, 2021. doi:10.1016/S0140-6736(21)00184-7

GHORESCHI, K.; LAURENCE, A.; O'SHEA, J. J. Janus kinases in immune cell signaling. **Immunol Rev.**, v. 228, n. 1, p. 273-287, 2009. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x

GHORESCHI, K.; LAURENCE, A.; YANG, X. P. *et al.* Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling. **Nature**, v. 467, n. 7318, p. 967–971, 2010.

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

GISONDI, P.; BELLINATO, F.; GIROLOMONI, G. Clinical characteristics of patients with pustular psoriasis: A single-center retrospective observational study. **Vaccines**, v. 10, p. 1171, 2022.

- GLOBAL PSORIASIS ATLAS. **Statistics**. GPA. Disponível em: <http://global-psoriasis-atlas.apos2.swiss4ward.com/statistics/statistics#KeyMessages>. Acesso em: 15 mar. 2021.
- GORDON, K. B.; COLOMBEL, J. F.; HARDIN, D. S. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. **N. Engl. J. Med.**, v. 375, p. 2102, 2016.
- GORDON, K. B.; FOLEY, P.; KRUEGER, J. G. *et al.* Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. **Lancet**, v. 397, p. 475-486, 2021.
- GOTTLIEB, A. B.; MEROLA, J. F.; CHEN, R.; LEVI, E.; DUFFIN, K. C. Assessing clinical response and defining minimal disease activity in plaque psoriasis with the Physician Global Assessment and body surface area (PGA x BSA) composite tool: an analysis of apremilast phase 3 ESTEEM data. **J Am Acad Dermatol**, v. 77, p. 1178–1180, 2017.
- GREB, J. E.; GOLDMINZ, A. M.; ELDER, J. T.; LEBWOHL, M. G.; GLADMAN, D. D.; WU, J. J.; *et al.* Psoriasis. **Nat Rev Dis Primers**, v. 2, p. 16082, 2016.
- GREEN, L.; SADOFF, W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% gel, with and without a high-or mid-high-potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. **J. Cutan. Med. Surg.**, v. 6, p. 95-102, 2002.
- GRIFFITHS, C. E. M.; BARKER, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **Lancet**, v. 370, p. 263–271, 2007.
- GUDJONSSON, J.; ELDER, J. T. Psoriasis: Epidemiology. *Clin Dermatol*, v. 25, n. 6, p. 535-546, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021890/>. Acesso em: 15 out. 2025.
- GUO, J.; ZHANG, H.; LIN, W. *et al.* Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. **Signal Transduct. Target. Ther.**, v. 8, p. 437, 2023.
- HALL, T. A. **BioEdit**: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium Series*, [S. l.], n. 41, p. 95–98, 1999.
- HAN, G. M.; YANG, W. S.; YANG, B. Inhibition of progression of acrodermatitis continua of Hallopeau with Baricitinib. **JAMA Dermatol.**, v. 157, p. 466-468, 2021.
- HARPER, R. A. Specificity in the synergism between retinoic acid and EGF on the growth of adult human skin fibroblasts. **Exp. Cell Res.**, v. 178, p. 254-263, 1988.
- HAWKES, J. E.; CHAN, T. C.; KRUEGER, J. G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 140, n. 3, p. 645-653, 2017. doi:10.1016/j.jaci.2017.07.004
- HE, X.; CHEN, X.; ZHANG, H. *et al.* Selective Tyk2 inhibitors as potential therapeutic agents: a patent review (2015–2018). **Expert Opin Ther Pat.**, v. 29, n. 2, p. 137-149, 2019. doi:10.1080/13543776.2019.1567713

HEDRICK, M. N.; LONSDORF, A. S.; SHIRAKAWA, A. K. *et al.* CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice. **J. Clin. Investig.**, v. 119, p. 2317-2329, 2009.

HENSELER, T.; CHRISTOPHERS, E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 13, n. 3, p. 450-456, 1985.

HO, V. C.; GRIFFITHS, C. E.; BERTH-JONES, J. *et al.* Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 44, p. 643-651, 2001.

HOEGLER, K. M.; JOHN, A. M.; HANDLER, M. Z. *et al.* Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 32, p. 1645-1651, 2018.

HOMEY, B. Chemokines and other mediators as therapeutic targets in psoriasis vulgaris. **Clin. Dermatol.**, v. 26, p. 539-545, 2008.

HOWELL, M. D.; KUO, F. I.; SMITH, P. A. Targeting the Janus Kinase family in autoimmune skin diseases. **Front Immunol.**, v. 10, p. 2342, 2019. doi:10.3389/fimmu.2019.02342

HOWES, A.; O'SULLIVAN, P.A.; BREYER, F. *et al.* Psoriasis mutations disrupt CARD14 autoinhibition promoting BCL10-MALT1-dependent NF- κ B activation. **Biochem. J.**, v. 473, p. 1759-1768, 2016.

HU, P. ; WANG, M. ; GAO, H. *et al.* The role of helper T cells in psoriasis. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 788-940, 2021.

ICEN, Murat; CROWSON, C. S.; McEVOY, M. T. *et al.* **Tendências na incidência de psoríase de início na idade adulta ao longo de três décadas**: um estudo populacional. **J Am Acad Dermatol.**, v. 60, n. 3, 394-401, 2009.

ISKANDAR, I. Y. K. Carga da doença e qualidade de vida em pacientes com psoríase moderada a grave estratificados de acordo com a exposição prévia ao tratamento sistêmico. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 34, n. 11, p. 2454-2455, 2020.

IZNARDO, H.; PUIG, L. The interleukin-1 family cytokines in psoriasis: Pathogenetic role and therapeutic perspectives. **Expert Rev. Clin. Immunol.**, v. 17, p. 187-199, 2021.

JIA, X.; ZHAO, Y.; CARRICO, J. *et al.* Costeffectiveness of tildrakizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in the United States. **J. Dermatol. Treat.**, v. 33, p. 740-748, 2022.

JOHNSTON, A.; XING, X.; WOLTERINK, L. *et al.* IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 140, p. 109-120, 2017.

KAMATA, M.; TADA, Y. Dendritic cells and macrophages in the pathogenesis of psoriasis. **Front. Immunol.**, v. 13, p. 941071, 2022.

KAUFFMAN, C. L.; ARIA, N.; TOICHI, E. *et al.* A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. **J. Invest. Dermatol.**, v. 123, p. 1037-1044, 2004.

KIVITZ, A. J.; FITZGERALD, O.; NASH, P. *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib by background methotrexate dose in psoriatic arthritis: Post hoc exploratory analysis from two phase III trials. **Clin. Rheumatol.**, v. 41, p. 499-511, 2022.

KOPANOS, C.; TSIOLKAS, V.; KOURIS, A. *et al.* VarSome: the human genomic variant search engine. **Bioinformatics**, v. 35, n. 11, p. 1978–1980, 1 jun. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty897>. Disponível em: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/35/11/1978/5146194>.

KRUEGER, G.; KOO, J.; LEBWOHL, M. *et al.* The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. **Arch. Dermatol.**, v. 137, n. 3, p. 280-284, 2001.

KRUEGER, J. G.; MCINNES, I. B.; BLAUVELT, A. Tyrosine kinase 2 and Janus kinase—signal transducer and activator of transcription signaling and inhibition in plaque psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 86, p. 148-157, 2022.

LAGUARDIA, Francesco; OWCZARCZYK-SACZONEK, Agnieszka; MAGGI, Paolo. The role of smoking in psoriasis. **Postepy Dermatol Alergol**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 143-148, 9 abr. 2024.

LANGLEY, R. G.; ELEWSKI, B. E.; LEBWOHL, M. *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis—Results of two phase 3 trials. **N. Engl. J. Med.**, v. 371, p. 326-338, 2014.

LANGLEY, R. G.; ELLIS, C.N. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 51, n. 4, p. 563-569, 2004.

LANGLEY, R. G.; GRIFFITHS, C.E. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 64, supl. 2, p. ii18-ii23, 2005.

LEBWOHL, M. G.; BACHELEZ, H.; BARKER, J. *et al.* Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 70, n. 5, p. 871–881.e871-830, 2014.

LEBWOHL, M. G.; LEONARDI, C. L.; MEHTA, N. N. *et al.* Tildrakizumab efficacy, drug survival, and safety are comparable in patients with psoriasis with and without metabolic syndrome: Long-term results from 2 phase 3 randomized controlled studies (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 84, p. 398-407, 2021.

LEBWOHL, M. Psoriasis. **Lancet**, v. 361, p. 1197-1204, 2003.

LEONARDI, C. L.; KIMBALL, A. B.; PAPP, K. A. *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). **Lancet**, v. 371, p. 1665-1674, 2008.

LI, J.; HOU, H.; ZHOU, L. *et al.* Increased angiogenesis and migration of dermal microvascular endothelial cells from patients with psoriasis. **Exp. Dermatol.**, v. 30, p. 973-981, 2021.

LI, L.; NAISBITT, D. J.; SUN, Y. *et al.* Pathomechanism of Adverse Reactions to Biological Treatment of Inflammatory Skin Conditions. **Clin. Exp. Allergy.**, 2024.

LIANG, Y.; ZHU, Y.; XIA, Y. *et al.* Therapeutic potential of tyrosine kinase 2 in autoimmunity. **Expert Opin Ther Targets**, v. 18, n. 5, p. 571-580, 2014. doi:10.1517/14728222.2014.892925.

LISI, P. Differential diagnosis of psoriasis. **Reumatismo**, v. 59, supl. 1, p. 56-60, 2007.

LOO, W. J.; TURCHIN, I.; PRAJAPATI, V. H. *et al.* Clinical Implications of Targeting the JAK-STAT Pathway in Psoriatic Disease: Emphasis on the TYK2 Pathway. **J. Cutan. Med. Surg.**, v. 27, supl. S1, p. 3S-24S, 2023.

LOVE, T. J.; GUDJONSSON, J. E.; VALDIMARSSON, H. *et al.* Psoriatic arthritis and onycholysis—results from the cross-sectional Reykjavik study. **J. Rheumatol.**, v. 39, n. 7, p. 1441-4, 2012.

LU, X.; HU, R.; PENG, L. *et al.* Efficacy and Safety of Adalimumab Biosimilars: Current Critical Clinical Data in Rheumatoid Arthritis. **Front. Immunol.**, v. 12, p. 638444, 2021.

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

MABUCHI, T.; QUINTER, S.; HWANG, S.T. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. **J. Dermatol. Sci.**, v. 65, p. 4-11, 2012.

MAHMUTOVIĆ, E.; DOLIĆANIN, Z.; TODOROVIĆ, S. T. *et al.* Psoriasis and Psoriatic Arthritis. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, v. 99, p. e211, 2018.

MALEK, A.; SAGER, R.; SCHNEIDER, H. Transport of proteins across the human placenta. **Am J Reprod Immunol**, v. 40, n. 5, p. 347–351, Nov. 1998.

MANSOURI, B.; KIVELEVITCH, D.; CAMPA, M. *et al.* Palmoplantar pustular psoriasis unresponsive to the interleukin-1 β antagonist canakinumab. **Clin. Exp. Dermatol.**, v. 41, p. 324-326, 2016.

MARKHAM, A. Guselkumab: First Global Approval. **Drugs**, v. 77, p. 1487-1492, 2017.

MARTIN, B. A.; CHALMERS, R. J.; TELFER, N. R. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? **Arch Dermatol**, v. 132, p. 717-718, 1996.

MATEU-ARROM, L.; PUIG, L. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Psoriasis. **Genes**, v. 14, p. 1619, 2023.

MC MICHAEL, A.; DESAI, S. R.; QURESHI, A. *et al.* Efficacy and Safety of Brodalumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis and Skin of Color: Results from the Pooled AMAGINE-2/-3 Randomized Trials. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 20, p. 267-276, 2019.

MEGNA, M.; OCAMPO-GARZA, S. S.; POTESTIO, L. *et al.* New-onset psoriatic arthritis under biologics in psoriasis patients: An increasing challenge? **Biomedicines**, v. 9, p. 1482, 2021.

MEGNA, M.; RUGGIERO, A.; SALSANO, A. *et al.* A case of erythrodermic psoriasis successfully treated with risankizumab. **Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.**, v. 16, p. 3503-3507, 2023.

MOHAMMED, R. H. A.; ESSAM, M.; ANWAR, I. *et al.* Psoriasis paradox—Infliximab-induced psoriasis in a patient with Crohn's disease: A case report and mini-review. **J. Int. Med. Res.**, v. 51, p. 1-7, 2023.

MROWIETZ, U.; KRAGBALLE, K.; REICH, K. *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. **Arch. Dermatol. Res.**, v. 303, p. 1-10, 2011.

MURPHY, M.; KERR, P.; GRANT-KELS, J.M. The histopathologic spectrum of psoriasis. **Clin. Dermatol.**, v. 25, n. 6, p. 524-528, 2007.

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**, v. 28, p. 67–72, 2010.

NICKOLFF, B. J.; XIN, H.; NESTLE, F. O. *et al.* The cytokine and chemokine network in psoriasis. **Clin. Dermatol.**, v. 25, n. 6, p. 568-573, 2007.

NOGUEIRA, M.; PUIG, L.; TORRES, T. *et al.* JAK inhibitors for treatment of psoriasis: focus on selective TYK2 Inhibitors. **Drugs**, v. 80, n. 4, p. 341-352, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01261-8>.

NOWOWIEJSKA, J.; BARAN, A.; GRABOWSKA, P.; *et al.* Assessment of life quality, stress and physical activity among patients with psoriasis. **Dermatol. Ther.**, v. 12, p. 395-406, 2022.

O'SHEA, J. J.; MURRAY, P. J. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. **Immunity**, v. 28, n. 4, p. 477–487, 2008.

O'SHEA, J. J.; SCHWARTZ, D. M.; VILLARINO, A. V. *et al.* The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. **Annu Rev Med.**, v. 66, p. 311-328, 2015. doi:10.1146/annurev-med-051113-024537

- OLDFIELD, V.; PLOSKER, G. L. Golimumab: In the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. **BioDrugs**, v. 23, p. 125-135, 2009.
- PAPP, K. A.; REICH, K.; PAUL, C. *et al.* A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. **Br. J. Dermatol.**, v. 175, p. 273-286, 2016.
- PAPP, K.; LANGLEY, R. G.; LEBWOHL, M. *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). **Lancet**, v. 371, p. 1675-1684, 2008.
- PARHAM, C.; CHIRICA, M.; TIMANS, J. *et al.* A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. **J Immunol.**, v. 168, n. 11, p. 5699-5708, 2002.
doi:10.4049/jimmunol.168.11.5699
- PARISER, D.; SCHENKEL, B.; CARTER, C. *et al.* A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. **J. Dermatolog. Treat.**, v. 27, n. 1, p. 19-26, 2016.
- PARISI, R.; ISKANDAR, I. Y. K.; KONTOPANTELIS, E. *et al.* National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. **BMJ**, v. 369, p. m1590, 2020.
- PARISI, R.; SYMMONS, D. P.; GRIFFITHS, C. E. *et al.* Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. **J. Invest. Dermatol.**, v. 133, n. 2, p. 377-385, 2013.
- PARK, J.-H.; PARK, Y.J.; KIM, S.K. *et al.* Histopathological differential diagnosis of psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp. **Ann. Dermatol.**, v. 28, p. 427-432, 2016.
- PASTORE, S.; MARIOTTI, F.; DATTILO, C. *et al.* Chemokine network in inflammatory skin diseases. **Eur. J. Dermatol.**, v. 14, n. 4, p. 203-208, 2004.
- PAUL, C.; GOURRAUD, P. A.; BRONSARD, V.; PREY, S.; PUZENAT, E.; ARACTINGI, 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**, v. 24, p. 2–9, 2010.
- POTESTIO, L.; MARTORA, F.; LAULETTA, G. *et al.* The Role of Interleukin 23/17 Axis in Psoriasis Management: A Comprehensive Review of Clinical Trials. **Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.**, p. 829-842, 2024.
- PRAJAPATI, V. H.; LYNDE, C. W.; GOODERHAM, M. J. *et al.* Considerations for defining and diagnosing generalized pustular psoriasis. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, 2024. Epub ahead of print.
- PUIG, L. Brodalumab: The first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. **Drugs Today**, v. 53, p. 283-297, 2017.

PUIG, L. Obesity and psoriasis: Body weight and body mass index influence the response to biological treatment. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 25, p. 1007-1011, 2011.

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

QUIMBY, S. R.; MARKOWITZ, H.; WINKELMANN, R. K. Antideoxyribonuclease B titers in psoriasis. **Acta Derm Venereol**, v. 60, p. 485-490, 1980.

RACHAKONDA, T. D.; DHILLON, J. S.; FLOREK, A. G. *et al.* Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. **J Am Acad Dermatol**, v. 72, p. 261-275, 2015.

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

RAJAN, N.; SINCLAIR, N.; NAKAI, H. *et al.* A tale of two sisters: identical IL36RN mutations and discordant phenotypes. **Br J Dermatol.**, v. 174, p. 417–420, 2016.

RAKKHIT, T.; PANKO, J. M.; CHRISTENSEN, T. E. *et al.* Plaque thickness and morphology in psoriasis vulgaris associated with therapeutic response. **Br J Dermatol**, v. 160, p. 1083-1089, 2009.

RAPP, S. R.; FELDMAN, S. R.; EXUM, M. L. *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 41, n. 3 Pt 1, p. 401–407, 1999.

REICH, K.; GOODERHAM, M.; THAÇI, D. *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**, v. 394, p. 576-586, 2019.

REICH, K.; SORBE, C.; GRIESE, L. *et al.* The value of subcutaneous vs. oral methotrexate: Real-world data from the German psoriasis registry PsoBest. **Br. J. Dermatol.**, v. 184, p. 765-767, 2021.

REICH, K.; WARREN, R. B.; LEBWOHL, M. *et al.* Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. **N. Engl. J. Med.**, v. 385, p. 142-152, 2021.

REN, Y.; DONG, H.; JIN, R. *et al.* TRIM22 activates PI3K/Akt/mTOR pathway to promote psoriasis through enhancing cell proliferation and inflammation and inhibiting autophagy. **Cutan. Ocul. Toxicol.**, v. 41, p. 304-309, 2022.

RENDON, Adriana; SCHÄKEL, Knut. Psoríase Patogênese e Tratamento. **Int J Mol Sci.**, v. 20, n. 6, p. 1475, 2019.

REVICKI, D.; WILLIAN, M. K.; SAURAT, J. H. *et al.* Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: Results from a

16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. **Br. J. Dermatol.**, v. 158, p. 549-557, 2008.

RITCHLIN, C. T.; HELLIWELL, P. S.; BOEHNCKE, W.-H. *et al.* Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF α inhibitor-experienced. **RMD Open**, v. 7, p. e001457, 2021.

ROMITI, R.; ARNONE, M.; MENTER, A.; MIOT, H. A. Prevalence of psoriasis in Brazil—a geographical survey. **Int J Dermatol**, v. 56, n. 8, p. e167–e168, Aug. 2017.

ROTTMAN, J. B.; GANLEY, K. G.; KIKUCHI, T. *et al.* Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4 and the integrin α Eb7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. **Lab Invest.**, v. 8, p. 335-347, 2001.

SAURAT, J. H.; STINGL, G.; DUBERTRET, L. *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.**, v. 158, p. 558-566, 2008.

SCHAFER, I.; HACKER, J.; RUSTENBACH, S. J.; RADTKE, M.; FRANZKE, N.; AUGUSTIN, M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. **Eur J Dermatol**, v. 20, p. 62–67, 2010.

SCHWARTZ, D. M.; BONELLI, M.; GADINA, M. *et al.* Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. **Nat Rev Rheumatol.**, v. 12, n. 1, p. 25-36, 2016. doi:10.1038/nrrheum.2015.167

SEGAERT, S.; CALZAVARA-PINTON, P.; DE LA CUEVA, P. *et al.* Long-term topical management of psoriasis: The road ahead. **J. Dermatol. Treat.**, v. 33, p. 111-120, 2022.

SEISHIMA, M.; FUJII, K.; MIZUTANI, Y. Generalized Pustular Psoriasis in Pregnancy: Current and Future Treatments. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 23, p. 661-671, 2022.

SHARMA, M.; SHARMA, G.; SINGH, B. *et al.* Holistic development of coal tar lotion by embedding design of experiments (DoE) technique: Preclinical investigations. **Expert Opin. Drug Deliv.**, v. 17, p. 255-273, 2020.

SHI, Z.; WU, X.; WU, C.-Y. *et al.* Bile acids improve psoriasiform dermatitis through inhibition of IL-17A expression and CCL20-CCR6–mediated trafficking of T cells. **J. Investig. Dermatol.**, v. 142, p. 1381-1390.e1311, 2022.

SIGURDSSON, S. *et al.* Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 76, n. 3, p. 528–537, mar. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1086/428480>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1196404/>.

SINGH, R. K.; LEE, K. M.; UCMAK, D. *et al.* Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. **Psoriasis (Auckl)**, v. 6, p. 93-104, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). **Consenso Brasileiro de Psoríase 2024**: algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 4ª ed. Rio de Janeiro: SBD, 2024

SONDERMANN, W.; KÖRBER, A. IL-17-Blockade in der Psoriasis-Therapie. **Kompass Dermatol.**, v. 6, p. 69-78, 2018.

SPRINGATE, D. A.; PARISI, L.; KONTOPANTELIS, E. Incidência, prevalência e mortalidade de pacientes com psoríase: um estudo de coorte baseado na população do Reino Unido. **Br J Dermatol.**, v. 176, n. 3, p. 650-658, 2017.

SPULS, P. I.; LECLUSE, L. L.; POULSEN, M. L.; BOS, J. D.; STERN, R. S.; NIJSTEN, T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. **J Invest Dermatol**, v. 130, p. 933–943, 2010.

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

STRANGE, A.; CAPON, F.; SPENCER, C. C. A. *et al.* A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. **Nature Genetics**, v. 42, n. 11, p. 985–990, 2010.

STROBER, B.; THAÇI, D.; SOFEN, H. *et al.* Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program for Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 88, n. 1, p. 40–51, 2023.

SUZUKI, T.; ITO, T.; GILHAR, A. *et al.* The hair follicle-psoriasis axis: Shared regulatory mechanisms and therapeutic targets. **Exp. Dermatol.**, v. 31, p. 266-279, 2022.

TAKESHITA, J.; GREWAL, S.; LANGAN, S. M.; MEHTA, N. N.; OGDIE, A.; VAN VOORHEES, A. S.; GELFAND, J. M. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. **J Am Acad Dermatol**, v. 76, p. 377–390, 2017.

TAO, J. H. *et al.* Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases. **Molecular Biology Reports**, [S. l.], v. 38, n. 7, p. 4663–4672, out. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0601-5>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21140222/>.

THACI, D.; BLAUVELT, A.; REICH, K. *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.**, v. 73, p. 400-409, 2015.

- TOLLEFSON, M. M.; CROWSON, C. S.; MCEVOY, M. T. *et al.* Incidence of psoriasis in children: a population-based study. **J Am Acad Dermatol**, v. 62, p. 979-987, 2010.
- TROVATO, E.; ORSINI, C.; RUSSO, F. *et al.* Ixekizumab as treatment of erythrodermic psoriasis. **Dermatol. Ther.**, v. 34, p. e14868, 2021.
- TSENG, J.-C.; CHANG, Y.-C.; HUANG, C.-M. *et al.* Therapeutic development based on the immunopathogenic mechanisms of psoriasis. **Pharmaceutics**, v. 13, p. 1064, 2021.
- TWELVES, S.; MOSTAFA, A.; DAND, N. *et al.* Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. **J Allergy Clin Immunol**, v. 143, p. 1021-1026, 2019.
- UMEZAWA, Y. Psoriatic arthritis. **J. Dermatol.**, v. 48, p. 741-749, 2021.
- URIBE-HERRANZ, M.; LIAN, L.-H.; HOOPER, K. M. *et al.* IL-1R1 signaling facilitates Munro's microabscess formation in psoriasiform imiquimod-induced skin inflammation. **J. Investig. Dermatol.**, v. 133, p. 1541-1549, 2013.
- VAN DE KERKHOF, P. C. On the limitations of the psoriasis area and severity index (PASI). **Br J Dermatol**, v. 126, p. 205, 1992.
- VAN DE KERKHOF, P.; HOEFNAGELS, W.; VAN HAELST, U.; MALI, J. Methotrexate maintenance therapy and liver damage in psoriasis. **Clin. Exp. Dermatol.**, v. 10, p. 194-200, 1985.
- VANBERVLIET, B.; DURAND, I.; MASSACRIER, C. *et al.* Sequential involvement of CCR2 and CCR6 ligands for immature dendritic cell recruitment: possible role at inflamed epithelial surfaces. **Eur. J. Immunol.**, v. 32, p. 231-242, 2002.
- VARMAN, K. M.; NAMIAS, N.; SCHULMAN, C. I. *et al.* Acute generalized pustular psoriasis, von Zumbusch type, treated in the burn unit. A review of clinical features and new therapeutics. **Burns**, v. 40, n. 4, p. e35–e39, 2014.
- VENA, G. A.; ALTOMARE, G.; AYALA, F. *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**, v. 20, p. 593–598, 2010.
- VILLARINO, A. V.; KANNO, Y.; O'SHEA, J. J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. **Nat Immunol.**, v. 18, n. 4, p. 374-384, 2017. doi:10.1038/ni.3691
- WAKEFIELD, I.; STEPHENS, S.; FOULKES, R.; *et al.* The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNF α PEGylated Fab' monoclonal antibody. **Toxicol Sci**, v. 122, n. 1, p. 170–176, Jul. 2011.
- WALSH, J. A.; MCFADDEN, M.; WOODCOCK, J.; CLEGG, D. O.; HELLIWELL, P.; DOMMASCH, E.; *et al.* Product of the Physician Global Assessment and body surface area: a simple static measure of psoriasis severity in a longitudinal cohort. **J Am Acad Dermatol**, v. 69, p. 931–937, 2013.

WANG, K. *et al.* Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn Disease. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 84, n. 3, p. 399–405, mar. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.01.026>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668006/>.

WANG, K.; ZHAO, Y.; CAO, X. Global burden and future trends in psoriasis epidemiology: Insights from the global burden of disease study 2019 and predictions to 2030. **Arch. Dermatol. Res.**, v. 316, p. 114, 2024.

WARREN, R. B.; BLAUVELT, A.; BAGEL, J. *et al.* Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. **N. Engl. J. Med.**, v. 385, p. 130-141, 2021.

WEI, J. C.-C.; SHI, L.-H.; HUANG, J.-Y. *et al.* Epidemiology and medication pattern change of psoriatic diseases in Taiwan from 2000 to 2013: a nationwide, population-based cohort study. **J Rheumatol**, v. 45, p. 385-392, 2018.

WEIR, N.; ATHWAL, D.; BROWN, D.; *et al.* A new generation of high-affinity humanized PEGylated Fab fragment anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies. **Therapy**, v. 3, n. 4, p. 535–545, Jul. 2006.

WEST, J.; OGSTON, S.; BERG, J. *et al.* HLA-Cw6-positive patients with psoriasis show improved response to methotrexate treatment. **Clin. Exp. Dermatol.**, v. 42, p. 651-655, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global report on psoriasis**. Geneva: World Health Organization, 2016.

XIE, W. *et al.* Modifiable lifestyle and environmental factors associated with onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [S. l.], v. 84, n. 3, p. 701 - 711, 2021.

XIE, X.; ZHANG, L.; LIN, Y. *et al.* IL-17A exacerbates psoriasis in a STAT3 overexpressing mouse model. **PeerJ**, v. 11, p. e15727, 2023.

YAMAMOTO, T. Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v. 23, n. 11, p. 1227-1232, 2009.

YAO, Q.; ZHAI, Y.; HE, Z. *et al.* Water-responsive gel extends drug retention and facilitates skin penetration for curcumin topical delivery against psoriasis. **Asian J. Pharm. Sci.**, v. 18, p. 100782, 2023.

YATSUZUKA, K.; MURAKAMI, M. Response to the article by Naik *et al.* entitled “anakinra for refractory pustular psoriasis: A phase II, open label, dose-escalation trial”. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 88, p. e145-e146, 2023.

YUK, J.-M.; KIM, J. K.; KIM, I. S. *et al.* TNF in Human Tuberculosis: A Double-Edged Sword. **Immune Netw.**, v. 24, p. e4, 2024.

ZHANG, L.; LIU, X.; HUANG, M. *et al.* Metformin inhibits haCaT cell proliferation under hyperlipidemia through reducing reactive oxygen species via FOXO3 activation. **Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.**, p. 1403-1413, 2022.

APÊNDICE A – FICHA DE ATENDIMENTO PSORÍASE

Ficha Clínica

Número do prontuário: _____ Data ___/___/___

Nome: _____

Sexo: 1.() Masc 2.() Fem

Data de nascimento: ___/___/___ idade atual : _____

Telefone: _____

Endereço: _____

Cor da pele: 1.() branca 2.() preta 3.() parda 4.() amarela 5.() outra

Data diagnóstico de psoríase:

Forma clínica: 1. () vulgar (em placas) 2. () gutata 3. () palmoplantar 4. () pustulosa

5. () eritrodérmica 6. () ungueal

BSA: _____ PASI: _____ DLQI: _____

Circunferência abdominal: _____ Peso: _____ Altura: _____

Onicopatia: 0.() Não 1.() Sim NAPSÍ: _____

Acometimento couro cabeludo: 0.() Não 1.() Sim

Acometimento genital: 0.() Não 1.() Sim

Tabagismo: 0.() Não 1.() Sim

Etilismo: 0.() Não 1.() Sim

Prurido: 0. () Não 1.() Sim

Melhora com sol: 0.() Não 1.() Sim

Piora com alteração do humor: 0.() Não 1.() Sim

História familiar de psoríase: 0.() Não 1.() Sim

Tratamento para psoríase:

1. () Fototerapia

2. () Tópicos: _____

3. () Metotrexato: () VO () Parenteral – Dose: _____

4. () Acitretina

5. () Ciclosporina

6. () Imunobiológico: () infliximabe () adalimumabe () etanercepte () ustekinumabe () secuquinumabe

7.outros: _____

Dose: _____

Início do tratamento atual: _____

Tratamentos prévio: _____

Comorbidades: _____

Toma algum medicamento? _____

Sintomas articulares: 0.() Não 1. () Sim. Qual? a) dedo em salsicha b) artralgia c) dor tendão de Aquiles

Início dos sintomas articulares: _____

Classificação reumatológica:

1.() só psoríase 2. () Psoríase e artrose 3.() Psoríase e FM 4. () Artrite psoriásica 5. () Indefinido