

UNIVERSIDADE DO ALGARVE  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

## **Psoríase e produtos naturais**

**Diana Sofia Abreu Figueiredo**

Dissertação para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Professora Doutora Maria da Graça Miguel

2022

UNIVERSIDADE DO ALGARVE  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

## **Psoríase e produtos naturais**

**Diana Sofia Abreu Figueiredo**

Dissertação para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Professora Doutora Maria da Graça Miguel

**2022**

**Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Diana Sofia Abreu Figueiredo)

Copyright © 2022 Diana Sofia Abreu Figueiredo. Todos os direitos reservados.

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Ao terminar esta etapa resta-me agradecer àqueles que me apoiaram ao longo destes 5 anos e que tornaram este percurso possível.

Aos meus pais, por estarem sempre presentes, pelo apoio, paciência e amor incondicional.

Ao meu irmão pela serenidade que sempre me transmitiu e pelos momentos de riso nas situações mais difíceis.

Ao avô Manuel e à avó Rosa, pela preocupação, carinho e palavras de conforto.

Aos meus amigos, por serem uma segunda família, por estarem sempre presentes nos bons e maus momentos, pelo apoio incondicional, amizade e pelos momentos inesquecíveis.

À professora Doutora Maria da Graça Miguel, pela sua disponibilidade, prontidão e apoio constante.

## Resumo

A psoríase é uma doença inflamatória crónica do foro dermatológico que afeta cerca de 2-3% da população mundial. A sua etiologia não é inteiramente compreendida, no entanto, reconhece-se o seu carácter multifatorial em resultado das interações de fatores intrínsecos e extrínsecos ao organismo. Clinicamente caracteriza-se pela presença de placas eritematosas descamativas, por vezes associadas a prurido. Existem diversos padrões de apresentação clínica que variam de acordo com a extensão e localização das lesões que podem, em casos mais graves, levar ao desenvolvimento de comorbilidades que impactam negativamente o bem-estar dos doentes.

Tratando-se de uma doença crónica, o objetivo terapêutico passa por induzir e manter a remissão dos sintomas. De acordo com a severidade e extensão das manifestações clínicas podem ser utilizados agentes tópicos, fototerapia ou agentes sistémicos, onde se inserem os agentes biológicos. Todas estas opções, por serem utilizadas a longo prazo, estão associadas a risco de perda de eficácia, efeitos secundários e possível toxicidade, o que pode comprometer a adesão à terapêutica por parte dos doentes.

Os produtos naturais suscitam interesse desde há milhares de anos na área da dermatologia e atualmente, o panorama mantém-se no que diz respeito à psoríase. Neste contexto, a utilização de produtos naturais surge como uma alternativa ou adjuvante terapêutico com o objetivo de reduzir e impedir a progressão da sintomatologia, assim como garantir uma utilização prolongada segura, com o mínimo de efeitos secundários possível.

Deste modo, o presente trabalho incide sobre a vantagem dos produtos naturais no tratamento da psoríase, abordando algumas das espécies com potencial e as suas características.

**Palavras-chave:** Psoríase; Doença autoimune; Inflamação; Metabolitos secundários; Produtos naturais.

## **Abstract**

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that affects about 2-3% of the world's population. Its etiology is not fully understood, however, its multifactorial character is known due to the interaction between intrinsic and extrinsic factors of the organism. It is clinically characterized by the presence of scaly erythematous plaques, sometimes associated with pruritus. There are several presentation patterns that vary according to the extension and location of the lesions that, in more severe cases, lead to the development of comorbidities that negatively impact the well-being of patients.

Since psoriasis is a chronic disease, the therapeutic goal is to induce and maintain the remission of symptoms. According to the severity and extent of the manifestations, there can be used topical agents, phototherapy, or systemic agents, where biological agents are included. Because all these options need to be used in the long run, they might be associated with efficiency loss, secondary effects, and possible toxicity, which might compromise treatment adherence by patients.

Natural products have been the subject of interest for thousands of years in the field of dermatology and currently the panorama remains regarding psoriasis. In this context, the use of natural products appears as an alternative or therapeutic adjuvant with the aim of reducing and preventing the progression of the symptomatology, as well as guaranteeing a safe prolonged use, with the least possible side effects.

Thus, the present work focuses on the advantage of natural products in the treatment of psoriasis, approaching some of the species with potential and their characteristics.

**Keywords:** Psoriasis; Autoimmune disease; Inflammation; Secondary metabolites; Natural products.

# Índice

|   |      |
|---|------|
| Agradecimentos .....                                | ii   |
| Resumo .....  | iii  |
| Abstract.....                                       | iv   |
| Índice de Figuras .....                             | vii  |
| Índice de Quadros .....                             | viii |
| Lista de abreviaturas .....                         | ix   |
| 1. Introdução.....                                  | 1    |
| 2. Psoríase.....                                    | 2    |
| 2.1. Epidemiologia.....                             | 2    |
| 2.2. Fisiopatologia .....                           | 2    |
| 2.3. Etiologia e fatores de risco .....             | 4    |
| 2.3.1. Fatores intrínsecos .....                    | 4    |
| 2.3.1.1. Obesidade .....                            | 4    |
| 2.3.1.2. Stress psicológico .....                   | 5    |
| 2.3.1.3. Fatores genéticos .....                    | 7    |
| 2.3.2. Fatores extrínsecos.....                     | 8    |
| 2.3.2.1. Stress mecânico .....                      | 8    |
| 2.3.2.2. Exposição solar e poluição ambiental ..... | 8    |
| 2.3.2.3. Infecções e microbioma .....               | 9    |
| 2.3.2.4. Fármacos .....                             | 9    |
| 2.4. Padrões de apresentação clínica .....          | 10   |
| 2.4.1. Psoríase vulgar .....                        | 10   |
| 2.4.2. Psoríase gutata .....                        | 11   |
| 2.4.3. Psoríase inversa.....                        | 12   |
| 2.4.4. Psoríase eritrodérmica.....                  | 12   |
| 2.4.5. Psoríase pustulosa .....                     | 13   |
| 2.5. Outras manifestações .....                     | 15   |
| 2.6. Diagnóstico diferencial.....                   | 16   |
| 2.6.1. Psoríase em placas .....                     | 16   |
| 2.6.2. Psoríase gutata .....                        | 17   |
| 2.6.3. Psoríase inversa.....                        | 18   |
| 2.6.4. Psoríase eritrodérmica.....                  | 19   |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 2.6.5. | Psoríase pustulosa .....   | 21 |
| 3.     | Abordagem terapêutica .....  | 21 |
| 3.1.   | Agentes tópicos.....   | 22 |
| 3.2.   | Fototerapia .....  | 25 |
| 3.3.   | Agentes sistêmicos .....   | 26 |
| 3.3.1. | Não biológicos .....   | 26 |
| 3.3.2. | Biológicos .....   | 28 |
| 4.     | Plantas e produtos à base de plantas.....  | 29 |
| 4.1.   | Compostos fenólicos.....   | 31 |
| 4.1.1. | Curcuma longa L.....   | 32 |
| 4.1.2. | Smilax china L. ....   | 35 |
| 4.1.3. | Reynoutria japonica Houtt .....  | 37 |
| 4.2.   | Terpenos e terpenóides .....   | 39 |
| 4.2.1. | Centella asiatica L. Urb.....  | 40 |
| 4.2.2. | Paeonia lactiflora Pall. ....  | 42 |
| 4.3.   | Alcaloides .....   | 42 |
| 4.3.1. | Strobilanthes cusia (Nees) Kuntze, Polygonum tinctorium Ait e Isatis<br>indigotica Fort..... | 43 |
| 4.3.2. | Berberis aquifolium Pursh .....  | 45 |
| 4.3.3. | Colchicum autumnale L. ....  | 46 |
| 4.3.4. | Género Capsicum.....   | 47 |
| 4.4.   | Outros .....   | 49 |
| 4.4.1. | Aloe vera.....   | 49 |
| 5.     | Papel do farmacêutico na gestão da doença .....  | 51 |
| 6.     | Considerações finais.....  | 52 |
| 7.     | Referências bibliográficas .....   | 53 |

## Índice de Figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 2.1. Esquematização da fisiopatologia da psoríase .....  | 3  |
| Figura 2.2. Esquematização da relação causal entre a psoríase e stress.....   | 6  |
| Figura 2.3. Manifestações típicas de psoríase vulgar.....   | 11 |
| Figura 2.4. Lesões típicas de psoríase gutata.....  | 12 |
| Figura 2.5. Manifestações de psoríase inversa.....  | 12 |
| Figura 2.6. Psoríase eritrodérmica.....   | 13 |
| Figura 2.7. Psoríase palmoplantar (A). Acrodermatite contínua de Hallopeau – psoríase pustular severa nos dedos (B).....  | 14 |
| Figura 2.8. Dactilite (A). Radiografia da mão direita com artrite psoriática (B).....   | 15 |
| Figura 4.1. Exemplos de estruturas de compostos testados no tratamento da psoríase.....   | 33 |
| Figura 4.2. Lesão apresentada por paciente na semana anterior ao tratamento (esquerda) e na semana 8, após finalizar o tratamento com Indigo naturalis (direita)..... | 45 |

## Índice de Quadros

|  |    |
|--|----|
| Quadro 2.1. Variantes clínicas de psoríase e diagnóstico diferencial .....                                     | 16 |
| Quadro 2.2. Categorização da pitiríase rubra pilar de acordo com a classificação de Griffiths .....            | 20 |
| Quadro 3.1. Contraindicações na terapêutica com metotrexato .....  | 27 |
| Quadro 3.2. Medicamentos biológicos utilizados no tratamento da psoríase e suas características.....           | 29 |
| Quadro 4.1. Classificação dos terpenos de acordo com o nº de unidades estruturais e respectivos exemplos ..... | 40 |

## **Lista de abreviaturas**

BSA - *Body Surface Area*  
cAMP - monofosfato cíclico de adenosina  
CCL20 - *Chemokine C-C Ligand 20*  
CRH - Hormona Libertadora de Corticotrofina  
CUR-NE - Nano-emulsão de curcumina  
CUR-NEG - Nano-emugel de curcumina  
FCN - Fator de Crescimento Nervoso  
GC - Glucocorticoides  
HACT - Hormona Adrenocorticotrófica  
HHA - Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal  
HLA-C - Antígeno Leucocitário Humano C  
HLC - Hormona Libertadora de Corticotrofina  
HPV - Vírus do papiloma humano  
HVH 6 - Herpes Vírus Humano 6  
IFN  $\gamma$  – Interferão  $\gamma$   
IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 $\beta$   
IL-6 – Interleucina 6  
IL-12 - Interleucina 12  
IL-22 - Interleucina 22  
IL-23 - Interleucina 23  
KIRs - Killer Immunoglobulin Like Receptors  
LCCT – Linfoma Cutâneo das Células T  
MAC - Moléculas de Adesão Celular  
MHC– Complexo Major de Histocompatibilidade  
NGF - Fator de Crescimento Nervoso  
NLS - Nanopartículas Lipídicas Sólidas  
NVE - Nano-vesículas elásticas  
PRP - Pitiríase Rubra Pilar  
PSORS - Psoriasis Susceptibility  
PSORS1 - Psoriasis Susceptibility locus 1  
PUVA - Psoraleno + UVA  
PVP - Polivinilpirrolidona

SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNA - Sistema Nervosos Autônomo

Th17 - T helper 17 cells

Th22 - T helper 22 cells

TLNE - Transportadores Lipídicos Nano-estruturados

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

UV - Ultravioleta

UVA - Ultravioleta A

UVB- Ultravioleta B

VIH - Vírus da Imunodeficiência humana

## **1. Introdução**

A psoríase é uma doença inflamatória crônica do foro dermatológico cuja taxa de prevalência mundial está compreendida entre os 2 e 3% e varia de acordo com a etnia e localização geográfica (1)(2). Apesar de ser uma patologia que se pode manifestar em qualquer faixa etária, tem maior incidência em jovens adultos e a partir dos 60 anos (3).

Apesar de a etiologia não ser inteiramente conhecida, reconhece-se a importância da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que resultam na desregulação do sistema imunológico inato e adaptativo (4). Para além destes, é de salientar o impacto do stress emocional enquanto fator desencadeante (5).

As manifestações da doença variam consoante a severidade e subtipo apresentados, sendo o mais comum a psoríase em placas, em que ocorre o aparecimento de placas eritematosas, que podem ser localizadas ou estar amplamente distribuídas. Para além das manifestações ditas comuns, a resposta imune pode passar de apenas reação cutânea a inflamação sistémica, levando ao desenvolvimento de comorbilidades. Deste modo, doentes com psoríase estão suscetíveis ao desenvolvimento de artrite psoriática e casos moderados a graves estão associados a um maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólica e doença cardiovascular (5)(6).

Relativamente ao tratamento, estão disponíveis diversas terapêuticas, onde se inclui a terapêutica sistémica, fototerapia e terapêutica tópica. Tratando-se de uma doença crónica, envolve a existência de uma terapêutica continuada, no entanto, algumas das terapias apresentam problemas como eficácia limitada e presença de efeitos adversos como atrofia cutânea, carcinogenicidade e imunossupressão, que são fatores limitantes a longo prazo (7)(8).

Tendo em conta estes inconvenientes, há uma procura de alternativas que possam ser utilizadas em substituição ou associação com terapêuticas convencionais, pelo que surge a necessidade de compreender o potencial dos produtos naturais no tratamento sintomático da psoríase (9).

A utilização de produtos naturais no tratamento de condições da pele é realizada desde há milhares de anos e tem sido alvo de interesse crescente, nomeadamente no tratamento da psoríase, enquanto fonte de novas terapêuticas/adjuvantes terapêuticos dada a grande diversidade dos produtos naturais e os múltiplos mecanismos de ação (10)(11).

## **2. Psoríase**

### **2.1. Epidemiologia**

Os dados epidemiológicos relativos à psoríase são limitados, uma vez que as estimativas disponíveis são baseadas em estudos que na sua maioria são direcionados a uma determinada população, de determinada etnia e localização geográfica (12).

Assim sendo, estima-se que a taxa de prevalência global da psoríase ronde os 2 a 3% da população mundial, sendo esta superior em regiões como a Australásia, Europa Central, Europa Ocidental e América do Norte (2)(12)(13). De acordo com o *Global Psoriasis Atlas*, a Europa central é a região onde há a maior prevalência, com 1,83% da população afetada, a Australásia apresenta valores de 1,58%, na Europa ocidental a prevalência é de 1,52% e na América do Norte registam-se valores de 1,18% (14).

No que toca à idade, a doença pode ter início em qualquer faixa etária, mas ainda assim, assume-se a existência de uma tendência bimodal com um pico antes dos 35 anos e outro pico na faixa entre os 60 e 70 anos, pelo que a incidência é mais reduzida em crianças (13)(15)(16).

Relativamente ao género, os resultados de diversos estudos não são consistentes, pelo que se assume que este não seja um fator predisponente e ambos os géneros sejam afetados de igual forma (15).

### **2.2. Fisiopatologia**

A psoríase é uma doença do sistema imunitário que se caracteriza pelo desenvolvimento de placas eritematosas, associadas a descamação, prurido e, por vezes, sensação de dor (17).

A patogénese da doença envolve interações dinâmicas entre diferentes tipos de células e várias citocinas, em resultado da exposição a fatores desencadeantes, culminando numa disrupção da homeostasia imune da pele em indivíduos com predisposição genética (18).

De uma maneira geral, o processo inicia com a estimulação do sistema imunitário em indivíduos suscetíveis, decorrentes de situações como queimaduras, trauma, infeção ou toma de medicamentos, ou devido à perda de tolerância imunológica por

reconhecimento de auto antígenos (11)(19). Tudo isto pode levar à ativação dos queratinócitos que induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, entre as quais se destacam o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (sigla em inglês TNF- $\alpha$ , do inglês *tumor necrosis factor alfa*), interferão  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-12, IL-23, entre outras (19)(17)(20).

De um modo geral, como ilustrado na Figura 2.1, este processo inicia-se com a ativação de células dendríticas plasmacitóides que produzem a citocina IFN- $\alpha$ , que em conjunto com o IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  atuam na ativação das células dendríticas mielóides. Estas últimas produzem IL-12 e IL-23 que ativam as células T helper (Th) 1 e Th 17, respetivamente (17).

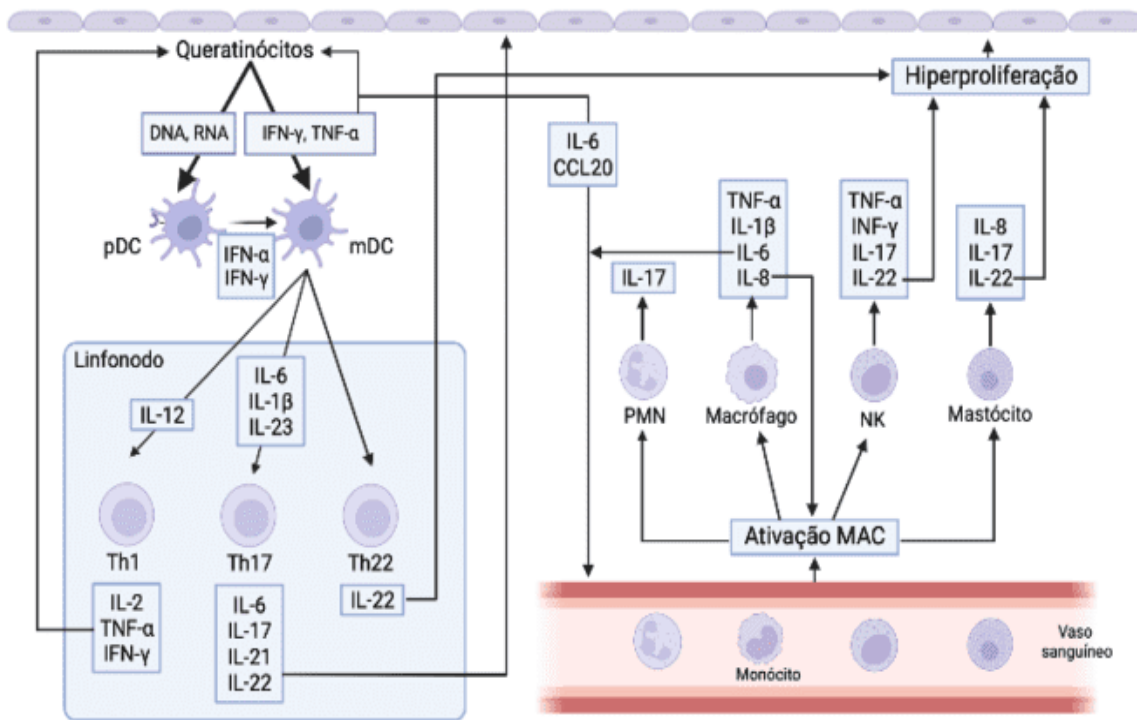


Figura 2.1 - Esquemática da fisiopatologia da psoríase. Legenda: ácido desoxirribonucleico (DNA), ácido ribonucleico (RNA), interferão (INF), fator de necrose tumoral (TNF), células dendríticas plasmacitóides (pDC), células dendríticas mielóides (mDC), interleucina (IL), células T helper (Th), Chemokine C-C Ligand 20 (CCL20), células polimorfonucleares (PMN), células natural killer (NK), moléculas de adesão celular (MAC). Adaptado de (19).

As citocinas podem ser subdivididas consoante o seu modo de ação, ou seja, podem estar associadas a efeito regulador na manutenção de células, como é o caso de IL-23 sobre Th17, ou ser classificadas como citocinas que medeiam a função efetora das células imunes adaptativas (TNF e IL-17) ou inatas (TNF) (21).

Apesar de se assumir que o eixo IL-23/Th17 assumira um papel fulcral no desenvolvimento de psoríase, é de salientar também o contributo de células Th22, que secretam IL-22. Esta citocina em conjunto com a IL-17 medeia a maioria da hiperplasia epidérmica através do impedimento da diferenciação dos queratinócitos e induzindo a sua maturação precoce e cornificação anómala (18)(19)(22).

É de referir também que a IL-17 para além de ativar queratinócitos, atua também na produção de neutrófilos e quimiocinas recrutadoras de células T, como é exemplo o CCL20 (do inglês *Chemokine C-C Ligand 20*), assim como péptidos antimicrobianos, como é o caso de LL37 (também designado catelicidina) (22). O péptido LL37 tem a capacidade de se ligar ao DNA de células danificadas, o que pode resultar na ativação de células dendríticas plasmacitóides de modo que estas produzam IFN- $\alpha$  e o processo previamente descrito volta a acontecer (17)(23). Para além disso, o CCL20 ativa moléculas de adesão celular (MAC, também conhecidos por CAM, do inglês *cell adhesion molecule*), fazendo com que as células do sistema imunitário inato se desloquem dos vasos sanguíneos para o local de lesão e secretem mais citocinas, contribuindo então para um ciclo de inflamação crónica (19).

### **2.3. Etiologia e fatores de risco**

Apesar de a etiologia da doença não ser completamente compreendida, reconhece-se o papel de fatores extrínsecos ou ambientais e dos fatores intrínsecos, também designados por fatores genéticos, no desenvolvimento da patologia (24)(25). Segue-se então a distinção entre os fatores de risco intrínsecos e extrínsecos, assim como os seus efeitos no desenvolvimento de psoríase.

#### **2.3.1. Fatores intrínsecos**

##### **2.3.1.1. Obesidade**

A obesidade é uma condição inflamatória de baixo grau e o tecido adiposo é considerado um órgão endócrino ativo cujo papel é fundamental no metabolismo de lípidos e glucose, inflamação, coagulação e processos mediados por insulina. Os macrófagos são essenciais na perpetuação do processo inflamatório no tecido adiposo,

uma vez que estimulam os adipócitos a secretar mediadores inflamatórios. O tecido adiposo, em especial o visceral, secreta produtos bioativos, designados por adipocitocinas ou adipocinas (26)(27). Estas incluem algumas das citocinas previamente mencionadas, como é exemplo a IL-6 e TNF- $\alpha$  e moléculas como a leptina, adiponectina e resistina (28)(27)(29).

Em indivíduos obesos que sofrem de psoríase, é possível observar-se níveis séricos de leptina elevados. Esta adipocina tem como principal função a regulação do apetite e tem também efeito imunomodulador através da produção de citocinas pelos macrófagos, quimiotaxia de granulócitos e proliferação aumentada de células Th17 (29)(30). De uma forma semelhante, a resistina está também aumentada em doentes obesos, pelo que se estabelece uma relação causal entre este marcador e a severidade da doença, em resultado de um aumento da secreção e proliferação de citocinas pró-inflamatórias pelos queratinócitos. (31)

Contrariamente à leptina e resistina, os níveis séricos de adiponectina encontram-se diminuídos em quadros de psoríase e são inversamente proporcionais à extensão dos sintomas da doença (30). De um modo geral, a adiponectina contribui para uma ação metabólica benéfica, uma vez que protege as células da apoptose, reduz a inflamação em vários tipos de células e promove a absorção de glucose no músculo esquelético e tecido adiposo (27).

### 2.3.1.2. Stress psicológico

O stress psicológico é caracterizado pela sensação de pressão e tensão causado por perceções internas que levam à ansiedade e outras emoções negativas. Ocorre quando os indivíduos assumem que são incapazes de lidar com o que lhes é solicitado e é comumente considerado como um fator desencadeante da psoríase, assim como um possível fator exacerbante, apesar de esta última relação não estar bem estabelecida (29)(32).

Em resultado de um estímulo nervoso, a resposta fisiológica envolve o sistema nervoso autónomo (SNA), o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) e o sistema imunitário (33)(34). Essencialmente, como esquematizado na Figura 2.2, numa primeira fase o SNA é ativado levando à libertação de adrenalina e noradrenalina pela medula adrenal. Numa segunda fase o eixo HHA é ativado e há libertação de hormona

libertadora de corticotrofina (HLC, também conhecida por CRH, do inglês *Corticotropin-releasing hormone*) pelo hipotálamo, seguida de hormona adrenocorticotrópica (HACT, também conhecida por ACTH, do inglês *adrenocorticotropic hormone*), que secreta glucocorticoides (GC). A libertação de GC é controlada por um mecanismo de *feedback* negativo e, em casos de stress crónico ou prolongado, há supressão deste mecanismo e, conseqüentemente, níveis elevados de HLC e GC (34)(35).

Como consequência há desgranulação dos mastócitos e subsequente libertação de citocinas inflamatórias, responsáveis pela exacerbação da proliferação dos queratinócitos, assim como o aumento da produção da substância P, que atua no mesmo sentido, ou seja, na inflamação, proliferação de queratinócitos e ativação dos linfócitos. (33)(36)(37).

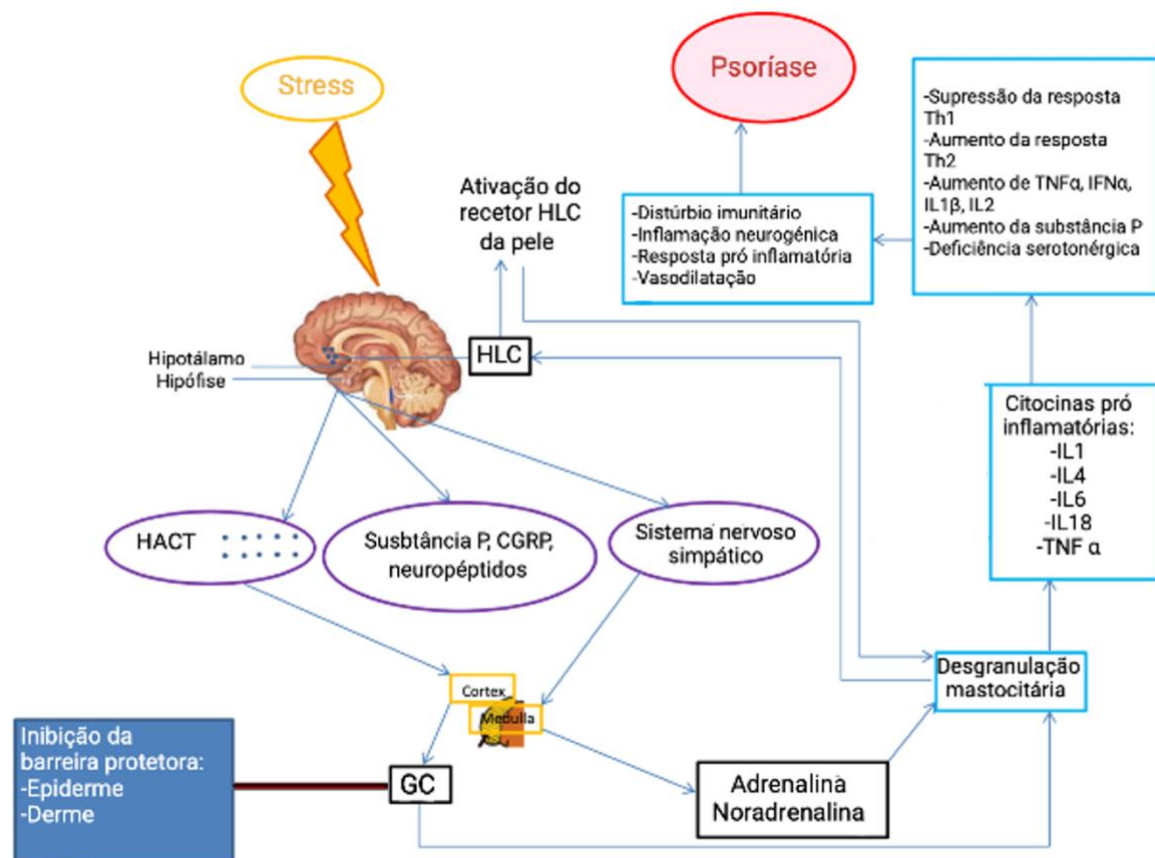


Figura 2.2. Esquemática da relação causal entre a psoríase e stress. Legenda: hormona libertadora de corticotrofina (HLC), hormona adrenocorticotrópica (HACT), glucocorticoides (GC), interleucina (IL), fator de necrose tumoral (TNF), células T helper (Th), péptido relacionado com o gene Calcitonina (CGRP). Adaptado de (34).

### 2.3.1.3.Fatores genéticos

A predisposição genética exerce um papel importante na patogénese da psoríase, impactando as manifestações e a severidade da doença (25)(38).

Está descrito que a suscetibilidade ao desenvolvimento da patologia está associada a pelo menos nove segmentos cromossómicos (*loci* genéticos) designados por *Psoriasis Susceptibility* (PSORS) (38)(39).

Dos *loci* conhecidos, há um que se destaca como sendo o determinante major da suscetibilidade à psoríase e que explica cerca 35-50% da heritabilidade da doença, o *locus* PSORS1, que está inserido no complexo maior de histocompatibilidade I (CMH, também designado por MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) no cromossoma 6p21 (39)(40)(41)(42). Os antígenos leucocitários humanos (HLA) situados na superfície das células e conectados à região cromossómica, o designado CMH, também têm um papel relevante. Mais precisamente, a presença do alelo HLA-Cw6 está associado ao desenvolvimento de psoríase em várias populações e também ao aparecimento da doença em idades mais jovens (30)(25)(40).

Apesar da forte associação entre HLA-Cw6 e psoríase, a função do alelo não se encontra ainda bem compreendida. Assim, tendo em conta o papel do HLA na apresentação de antígenos, assume-se que o alelo HLA-Cw6 possa ter elevada afinidade de ligação para um ou mais autoantígenos que são apresentados às células T, desencadeando uma resposta imune adaptativa (38)(43).

Os *killer immunoglobulin like receptors* (KIRs) são recetores inibitórios de superfície específicos para as formas alélicas do HLA, expressos pelas células *natural killer* (44). O alelo HLA-Cw6 atua como ligando para o recetor inibitório KIR2DL1 e desta interação pode resultar uma disfunção das células linfóides na imunopatogénese da psoríase (43)(45).

É também de referir a elevada afinidade de HLA-Cw6 para o péptido LL-37. Este forma complexos com DNA/RNA *self* e *non self*, o que resulta na estimulação de células dendríticas plasmacitóides, induzindo o processo mencionado em 2.2. (38)(43)(46).

## 2.3.2. Fatores extrínsecos

### 2.3.2.1. Stress mecânico

Em resultado de lesões ou stress mecânico, como são exemplos a fricção, picadas de inseto, incisões cirúrgicas ou exposição a radiação UV, pode ocorrer o fenómeno de Koebner, que se caracteriza pelo surgimento de lesões psoriáticas em pele aparentemente saudável (47).

Uma circulação sanguínea aumentada na derme papilar contribui para o recrutamento de mediadores com papel ativo na patogénese da psoríase, como é o caso do fator de crescimento nervoso (FCN, também conhecido por NGF, do inglês *nerve growth factor*), um fator neurotrófico expresso tanto no sistema nervoso como nos órgãos periféricos, com ação na proliferação dos queratinócitos e migração das células T. Após exposição a stress mecânico, a proliferação de queratinócitos e a sobre-regulação do NGF nos queratinócitos basais são os primeiros eventos a ocorrer numa lesão psoriática em desenvolvimento. Para além disso, em quadros de psoríase, o NGF que é secretado pelos queratinócitos é funcionalmente ativo, o que resulta em níveis mais altos de NGF nestes doentes (29)(47)(48)(49).

### 2.3.2.2. Exposição solar e poluição ambiental

Apesar de se aceitar a exposição solar como uma forma de tratamento capaz de reduzir a extensão e severidade da doença, é possível que esta exposição surta o efeito contrário (50)(51). Em determinadas situações e doentes, queimaduras solares podem causar danos na pele dando início à formação de novas placas psoriáticas ou agravar a extensão das já existentes através do fenómeno de Koebner (52)(51)

A poluição ambiental traduz-se em efeitos nocivos para a pele, em que agentes como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, compostos orgânicos voláteis, metais pesados e radiação ultravioleta (UV) danificam a pele ao induzirem stress oxidativo, que contraria as defesas antioxidantes da pele (29)(53).

Para além disso, esta exposição pode culminar na indução da cascata de inflamação, com sobreprodução de mediadores pró-inflamatórios, resultando na acumulação de neutrófilos e outras células fagocíticas que dão continuidade à produção de radicais livres, criando assim um ciclo vicioso (53)(54).

### 2.3.2.3. Infecções e microbioma

Determinados microrganismos estão associados à indução e agravamento da psoríase, como é o caso das bactérias *Streptococci*, *Staphylococci* e *Helicobacter*, fungos como *Malassezia* e *Candida* e também vírus como hepatite C, vírus da imunodeficiência humana (VIH, também conhecido por HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*) e vírus do papiloma humano (VPH, também conhecido por HPV, do inglês *human papillomavirus*) (55)(56).

De um modo geral, assume-se que numa infecção, os microrganismos possam atuar como um super antigénio, estimulando a proliferação de células T sem que haja um processamento prévio por parte das células apresentadoras de antigénio (macrófagos, células dendríticas e células B), culminando na indução de lesões psoriáticas por parte das células T (55)(57).

No que toca às doenças autoimunes, o microbioma tem um papel fundamental. Num indivíduo saudável, há coexistência saudável de diferentes microrganismos (vírus, bactérias e fungos) na pele e membranas mucosas, o que permite um equilíbrio imunológico com as células do sistema imunitário. Qualquer disrupção destes microambientes, pode levar à translocação bacteriana. A translocação do intestino para a corrente sanguínea pode ocorrer por intermédio de células dendríticas ou em resultado de uma barreira epitelial comprometida. Nesta situação, ainda que os micróbios não se encontrem metabolicamente ativos ou em replicação, a sua presença é suficiente para despoletar e perpetuar uma reação inflamatória no hospedeiro através da produção de citocinas inflamatórias e quimiocinas (57)(58)(59).

### 2.3.2.4. Fármacos

A psoríase pode também estar associada a determinados fármacos, podendo estes contribuir para a exacerbação de lesões já existentes, indução de lesões em pacientes com psoríase ou precipitação da doença em indivíduos suscetíveis ou indivíduos sem historia familiar de doença (60)(30)(55). Ainda assim, em determinados quadros clínicos é difícil estabelecer uma relação causal, uma vez que o período de latência entre o início da administração de fármacos e o surgimento das lesões psoriáticas varia consoante o fármaco em questão (29)(61).

Os fármacos mais comumente reconhecidos são bloqueadores  $\beta$ , lítio, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e interferão (30)(45)(62). Os mecanismos inerentes à indução por fármacos não são totalmente conhecidos, mas acredita-se que os bloqueadores  $\beta$ , lítio e interferão surtam um efeito direto. Por outro lado, os mecanismos indiretos podem ocorrer sob a forma de fenómeno de Koebner, nomeadamente em situações de hipersensibilidade, reações alérgicas ou fototoxicidade (61).

No caso do lítio, conjectura-se que este interfere com os canais de cálcio intracelulares através da redução de inositol. O inositol é um composto associado a vários neurotransmissores que afetam a função, crescimento e diferenciação celular e é necessário para a libertação de cálcio intracelular que, por sua vez, é importante na proliferação e diferenciação de queratinócitos. Deste modo, baixos níveis de cálcio estão associados a uma proliferação aumentada de queratinócitos sem a devida diferenciação, o que é característico da psoríase. Mais ainda, o lítio inibe a enzima monofosfatase que é necessária para a reciclagem do inositol na via de sinalização intracelular (29)(62).

De uma forma idêntica, a administração de bloqueadores  $\beta$  leva à diminuição de monofosfato cíclico de adenosina ou adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), um mensageiro intracelular responsável pela diferenciação e inibição da proliferação celular, o que resulta também na diminuição de cálcio intracelular, atuando de forma semelhante ao lítio e resultando em hiperproliferação de queratinócitos (29)(62).

No que toca aos interferões, como já mencionado, em pele psoriática as células dendríticas plasmacitóides produzem interferões capazes de acionar a cascata que leva à produção de citocinas pró-inflamatórias. Da mesma forma, a administração exógena de interferão é capaz de induzir a inflamação cutânea mediada por células Th1 e Th17 que resulta produção de citocinas pró-inflamatórias, culminando em novas lesões (53)(63).

## **2.4. Padrões de apresentação clínica**

### **2.4.1. Psoríase vulgar**

A psoríase vulgar, também designada por psoríase crónica em placas é a forma mais comum da doença, pronunciando-se em cerca de 80% dos pacientes com psoríase (60)(64). Esta variante manifesta-se através de placas eritematosas descamativas bem

demarcadas, por vezes simétricas, que se podem localizar em qualquer parte do corpo, mas estão mais comumente presentes nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo e fenda interglútea (65)(66). As lesões podem variar desde uma dimensão reduzida a extensivamente alargadas, como se observa na Figura 2.3, pelo que a extensão e severidade da doença são avaliadas através de critérios como a percentagem de superfície cutânea envolvida pelas lesões, também designado BSA (do inglês *Body Surface Area*). Deste modo, considera-se a doença como suave quando  $BSA < 3\%$ , moderada quando BSA está compreendido entre 3 e 10% e grave quando  $BSA > 10\%$  (64)(67)(68).

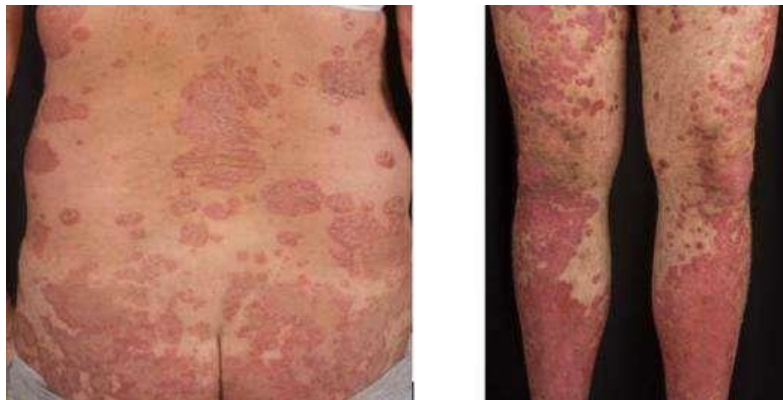


Figura 2.3. Manifestações típicas de psoríase vulgar. Adaptado de (1).

#### 2.4.2. Psoríase gutata

A psoríase gutata é responsável pela erupção aguda de pequenas pápulas/placas cuja forma é semelhante a uma gota (Figura 2.4) (68). É mais comum em crianças e jovens adultos com histórico familiar de psoríase e pode ser despoletada em resultado de uma infeção no trato respiratório por *Streptococcus* ou episódios de stress agudo (69)(70).

Pode ocorrer como uma exacerbação de psoríase já existente ou surgir em pessoas sem alguma manifestação prévia. Pacientes com este tipo de manifestações têm grande tendência a desenvolver psoríase crónica em placas (6)(68).

Dadas as suas características, esta forma de psoríase assemelha-se a outras condições cutâneas como pitiríase rósea ou sífilis secundária (69).



Figura 2.4. Lesões típicas de psoríase gutata. Adaptado de(71) (Imagens cedidas por DermNet NZ)

#### 2.4.3. Psoríase inversa

A psoríase inversa caracteriza-se clinicamente por áreas eritematosas vermelhas com contornos bem distintos onde não ocorre descamação (Figura 2.5), uma vez que as lesões se localizam em zonas de pregas, como é o caso de axilas, virilhas e parte interna do joelho. Por este motivo, e dada a tendência à fricção e presença de humidade nestas zonas, a pele tem uma aparência suave, brilhante e húmida e está suscetível a erosão superficial e maceração, podendo causar dor, prurido intenso e irritação em resultado da sudorese (65)(67)(68).

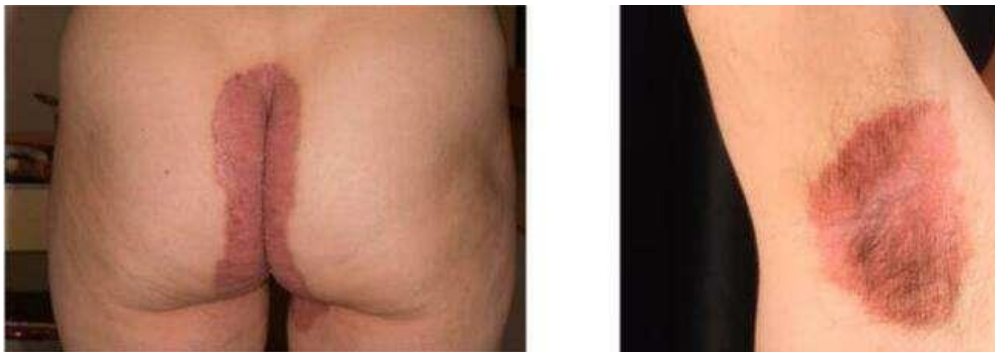


Figura 2.5. Manifestações de psoríase inversa. Adaptado de (1).

#### 2.4.4. Psoríase eritrodérmica

Considerada como a forma mais severa da doença, a psoríase eritrodérmica é também a variante mais rara (6)(68). Caracteriza-se pela presença de eritema generalizado que afeta 90% ou mais da superfície corporal (Figura 2.6) (6)(69).

Alguns dos fatores desencadeantes incluem, para além da exposição a outros fármacos como o lítio, a utilização incorreta de corticosteroides tópicos e sistémicos, nomeadamente a cessação abrupta da terapêutica (69)(72).

Dada a disfuncionalidade da barreira cutânea e da função termorreguladora, pacientes com psoríase eritrodérmica têm uma maior tendência a apresentar episódios de febre, hipotermia, perda de fluidos e desidratação e estão também mais suscetíveis a infecções sistêmicas severas e sépsis (6)(64)(68).



Figura 2.6. Psoríase eritrodérmica. Adaptado de (1).

#### 2.4.5. Psoríase pustulosa

Caracteriza-se pelo aparecimento de pústulas (lesões semelhantes a bolhas preenchidas com pus) cuja distribuição pode ser generalizada ou localizada (69)(72). A psoríase pustulosa localizada engloba a pustulose palmoplantar e a acrodermatite contínua de Hallopeau (70)(73). A primeira é mais comum e distingue-se pela presença de pústulas associadas a sensação de ardor ou prurido na palma da mão e planta do pé que inicialmente apresentam uma coloração amarelada e posteriormente se torna acastanhada com a formação de crostas (Figura 2.7-A) (69). Na acrodermatite contínua de Hallopeau, as pústulas apresentam uma localização distinta, sendo então encontradas nas pontas dos dedos das mãos e pés. Neste caso as pústulas podem convergir e alastrar envolvendo também a componente dorsal das mãos e pés e, em casos mais severos, pode ocorrer a perda das unhas e os pacientes podem ainda desenvolver osteólise das falanges distais levando à sua perda (Figura 2.7-B) (66)(72). Ambas as situações condicionam a qualidade de vida dada a dificuldade em andar e usar as mãos no cotidiano (69).



Figura 2.7. Psoríase palmoplantar (A). Acrodermatite contínua de Hallopeau – psoríase pustular severa nos dedos (B). Adaptado de (73) (Psoriasis:Targets and Therapy 2016:6 131-144' Originally published by and used with permission from Dove Medical Press Ltd).

Por outro lado, a psoríase pustulosa generalizada (também designada por von Zumbusch) abrange a presença de pústulas amplamente distribuídas, com possível inflamação sistêmica. O aparecimento das pústulas distingue-se por ser rápido e quando estas estão densamente distribuídas podem confluir e formar camadas superficiais de pus, que estão altamente suscetíveis a infecções bacterianas polimicrobianas (64)(65)(74). Associadas a esta doença estão também outras manifestações extracutâneas como febre, artralgias, náuseas, dor severa, níveis elevados de proteína C-reativa, eosinofilia periférica, colestase, dor epigástrica, falha renal aguda, hipocalcemia e hipoalbuminemia (70)(72)(73). Deste modo, os pacientes com psoríase pustular generalizada estão com frequência severamente doentes e requerem, portanto, hospitalização e uma monitorização próxima da função hepática, hidratação e da hipocalcemia (72)(74).

Dentro da psoríase pustulosa generalizada é de destacar também a psoríase pustulosa da gestação (também designada impetigo herpetiforme). Este tipo de psoríase é considerado raro e as manifestações incluem placas pustulosas simétricas, geralmente localizadas em áreas flexíveis e com um padrão de propagação radial. Nesta situação a cara, palma das mãos e plantas dos pés encontram-se inalterados, mas os sintomas extracutâneos previamente mencionados podem estar presentes (66)(73)(74).

Esta condição é mais recorrente no último trimestre da gravidez e pode ter uma recuperação rápida e completa após o parto. No entanto, é possível que volte a ocorrer em gravidezes subsequentes (66)(69)(72).

## 2.5. Outras manifestações

Associadas à psoríase podem estar inúmeras comorbidades, mas aquela que se destaca como sendo a mais prevalente é a artrite psoriática (75). Este distúrbio ocorre em cerca de 30% dos pacientes com psoríase e exibe diferentes manifestações clínicas, o que pode comprometer o diagnóstico atempado da patologia (64)(76). Usualmente as lesões psoriáticas precedem os sintomas articulares, no entanto, em cerca de 10 a 20% dos casos observa-se o contrário, ou seja, há sinais de envolvimento articular que antecedem as manifestações cutâneas (69)(77).

De um modo geral, a artrite psoriática constitui uma artropatia inflamatória debilitante que afeta múltiplos sistemas de órgãos e cujas manifestações podem ser classificadas em musculoesqueléticas ou não musculoesqueléticas (76)(78). As ocorrências musculoesqueléticas incluem artrite, entesopatia (inflamação da região que conecta o tendão ao osso), dactilite (Figura 2.8) e espondiloartrite axial, enquanto as não musculoesqueléticas englobam, para além da alteração cutânea, a uveíte (inflamação intraocular), síndrome metabólica, doença cardiovascular, doença inflamatória intestinal, ansiedade e depressão (64)(76)(79)(80).

Qualquer articulação pode ser afetada, desde articulações de maiores dimensões como joelhos e cotovelos até às de menores dimensões como dedos dos pés, mãos e articulações sacroilíacas (6). Tudo isto pode resultar em sintomas como rigidez matinal das costas e pescoço que se prolonga por mais de 30 minutos, assim como dor no pescoço e costas que enfraquece com o início de atividade e piora após longos períodos de inatividade (78)(79). Dado o carácter progressivo e irreversível da doença em inúmeros pacientes, a artrite psoriática é equiparável à artrite reumatoide no que diz respeito à qualidade de vida e aptidão funcional (77)(79).

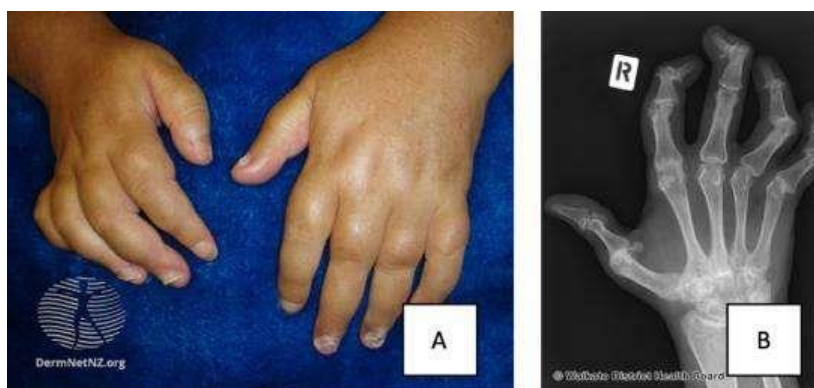


Figura 2.8. Dactilite (A). Radiografia da mão direita com artrite psoriática (B).  
Adaptado de (81) (imagens cedidas por DermNet NZ).

## 2.6. Diagnóstico diferencial

A observação das lesões psoriáticas é, por norma, suficiente para proceder ao diagnóstico, uma vez que os tipos de psoríase são classificados de acordo com as particularidades clínicas, nomeadamente distribuição e dimensão (69)(78). No entanto, dadas as semelhanças com outros distúrbios cutâneos, é importante proceder ao diagnóstico diferencial e, em casos de apresentação mais atípicas, pode ser necessária a realização de uma biópsia para um diagnóstico confirmatório (64)(82). Assim sendo, os diagnósticos diferenciais mais comuns, classificados de acordo com a variante clínica, estão enunciados no Quadro 2.1 (82).

Quadro 2.2. Variantes clínicas de psoríase e diagnóstico diferencial (69)(82)

| Variante clínica          | Diagnóstico diferencial   |
|---------------------------|---|
| Psoríase vulgar/em placas | Eczema<br>Dermatofitose<br>Carcinoma basocelular<br>Lúpus eritematoso cutâneo subagudo                      |
| Psoríase gutata           | Pitiríase rósea<br>Pitiríase versicolor<br>Sífilis secundária   |
| Psoríase inversa          | Intertrigo<br>Candidíase<br>Eritrasma<br>Pênfigo Familiar Benigno (Doença de Hailey-Hailey)                 |
| Psoríase eritrodérmica    | Reação adversa medicamentosa<br>Dermatite atópica<br>Ictiose<br>Pitiríase rubra pilar<br>Síndrome de Sézary |
| Psoríase pustulosa        | Candidíase<br>Pustulose exantemática generalizada aguda   |

### 2.6.1. Psoríase em placas

A dermatofitose, também conhecida por micose superficial ou tinea, é uma infeção fúngica causada por dermatófitos, um tipo de fungo com elevada afinidade para a queratina e que, por isso, afeta locais ricos em queratina, como é o caso da pele, unhas

e cabelo. A sua classificação depende da zona do corpo afetada, assim como da espécie de dermatófito envolvida. No que toca às lesões, estas têm uma forma circular e o contorno pode apresentar relevo e descamação enquanto o centro da lesão aparenta estar intacto (82)(83).

O carcinoma basocelular apresenta semelhanças com lesões psoriáticas apenas quando se trata do subtipo histológico associado a baixo risco, mais precisamente o carcinoma basocelular superficial. Pode apresentar um padrão de distribuição disperso, com maior incidência em zonas expostas a radiação UV, sendo que as lesões apresentam coloração avermelhada, com possível descamação (82)(84).

O lúpus eritematoso cutâneo subagudo apresenta dois tipos de manifestações clínicas. O primeiro consiste em lesões psoriasiformes na parte superior do tronco e membros superiores, em especial nas regiões sujeitas a foto-exposição. O segundo tipo de lesão caracteriza-se por lesões circulares que podem estar localizadas na mesma área e convergir, formando assim máculas com aspeto policíclico. Contrariamente à psoríase, o lúpus pode agravar em resultado da exposição solar (82)(85).

#### 2.6.2. Psoríase gutata

A pitiríase inclui múltiplos tipos e representa uma afeção que se caracteriza pelo aparecimento de manchas que podem ou não estar associadas a descamação. A pitiríase rósea é uma condição autolimitada cujo aparecimento se acredita estar relacionado com infeção por herpes vírus humano 6 (HVH 6), (também conhecido por HHV 6, do inglês *human herpes virus 6*). Ocorre sob a forma de pequenas placas escamosas, ovais e rosadas, que podem estar associadas a prurido moderado a severo. Em fotótipos de pele mais escuros, as lesões podem surgir com um aspeto de pápula e serem hiperpigmentadas (82)(86). No que toca à pitiríase versicolor, esta constitui uma infeção superficial causada pelo fungo *Malassezia*, que faz parte do microbioma natural da pele. Em resultado de uma proliferação descontrolada do fungo, as lesões podem surgir sob a forma de máculas ovais, hipo/hiperpigmentadas ou placas eritematosas que podem, em casos mais severos, coalescer e tomar uma forma irregular. Em termos de distribuição, as manifestações predominam em áreas ricas em sebo (86)(87).

A sífilis secundária surge 3 a 12 semanas após um quadro de sífilis primária não detetada/tratada. A sua apresentação clínica é variável e para além dos sintomas sistémicos como febre, sintomas gastrointestinais, dor de cabeça, entre outros, podem

surgir manifestações cutâneas como máculas na palma da mão ou planta do pé. As lesões podem ter uma coloração rosada, avermelhada ou acastanhada, um formato anelar e assemelhar-se a placas psoriáticas passíveis de descamação (82)(88).

### 2.6.3. Psoríase inversa

O intertrigo é uma doença inflamatória superficial que, assim como a psoríase inversa, se localiza em zonas de prega como axilas, pregas infra mamárias e região perianal, podendo ser estimulado ou agravado por fatores como fricção e maceração, humidade, temperaturas elevadas e ventilação reduzida. Dadas as condições favoráveis, pode ocorrer uma infeção secundária por fungos, bactérias ou vírus, sendo a infeção por *Candida albicans* a mais comum. Por sua vez, as lesões são bem demarcadas, com descamação reduzida ou inexistente e passíveis de erosão, desenvolvimento de fissuras e crostas. No caso de se observarem pústulas, crostas ou vesículas, é de considerar a possibilidade de uma infeção secundária e a necessidade de determinar qual o agente causador de modo a proceder ao tratamento adequado (82)(89).

O eritrasma é um distúrbio causado pela bactéria *Corynebacterium minutissimum* e apresenta maior prevalência em climas quentes e húmidos. A infeção ocorre nas zonas intertriginosas do corpo, nomeadamente entre o quarto e quinto dedos dos pés e nas virilhas e tanto pode ser uma patologia assintomática, como estar associada a prurido, descamação e eritema. Por norma a lesão está bem demarcada, tem uma coloração vermelho-escura, aparenta estar húmida e pode também ter uma aparência enrugada (90).

A doença de Hailey-Hailey é uma doença autossómica dominante causada por uma mutação no gene ATP2C1. Esta mutação é responsável pela falha na deposição de cálcio no aparelho de Golgi, que resulta em defeitos no processamento e translocação de proteínas responsáveis pela junção celular culminando em acantólise (perda de adesão celular). As lesões podem estar presentes na parte lateral do pescoço, axilas, umbigo, região inguinal e perianal e, em pacientes do género feminino, é também comum o envolvimento das pregas infra mamárias e da vulva. Apesar de ser pouco recorrente, as mucosas oral, conjuntival, esofágica e vaginal podem também ser afetadas. Usualmente as lesões incluem vesículas flácidas e bolhas inseridas em eritemas, que têm tendência a propagar-se de forma a produzir conformações circulares. Podem evoluir para erosões crostosas e fissuras e estão também suscetíveis a infeções víricas, fúngicas e

bacterianas. Essencialmente a doença caracteriza-se por um processo de cura difícil que leva à presença de cicatrizes e hiperpigmentação pós inflamatória nas áreas envolvidas (91)(92).

#### 2.6.4. Psoríase eritrodérmica

A ictiose pode estar associada a origem genética ou ser adquirida. A ictiose adquirida pode estar relacionada com outras patologias concomitantes como mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin, linfoma cutâneo das células T, distúrbios sistêmicos como lúpus eritematoso e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e ainda condições que limitam a absorção de lipídios e vitaminas como a doença de Chron e doença celíaca (93). Por outro lado, a ictiose hereditária resulta de uma mutação autossômica dominante que se desenvolve na infância. Neste processo a perda de função do gene filagrina leva à produção defeituosa da proteína filagrina, componente essencial do estrato córneo. O estrato granuloso (anterior ao estrato córneo) é caracterizado pela presença de grânulos de querato-hialina, cuja composição consiste em polímeros de profilagrina. Estes polímeros são alvo de clivagem proteolítica e desfosforilação passando então a monómeros de filagrina, cuja função principal é agregar os filamentos de queratina e assegurar a compacidade do estrato córneo. Uma disfunção neste processo compromete a estabilidade da barreira epidérmica, culmina na perda de água transepidermica excessiva e faz com que a barreira imunológica da pele fique debilitada, propiciando a penetração de agentes químicos e microrganismos e as respostas inflamatórias inerentes a estas ocorrências. Por conseguinte, a patologia caracteriza-se clinicamente por xerose, queratose pilar e hiperlinearidade palmar e plantar (93)(94)(95).

A pitiríase rubra pilar (PRP) é uma dermatose papulodescamativa, rara e de etiologia desconhecida. Atualmente, o sistema de classificação mais aceite para descrever a patologia é a classificação de Griffiths, onde se inserem os 6 subtipos mencionados no Quadro 2.2 (96).

Quadro 2.2. Categorização da pitiríase rubra pilar de acordo com a classificação de Griffiths (86)(96)

| Classificação de Griffiths           | Manifestações  | Distribuição   |
|--------------------------------------|--|--|
| Tipo I:<br>PRP clássica do adulto    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pápulas queratósicas foliculares com tom laranja avermelhado que coalescem em placas</li> <li>• Possível progressão para eritroderma</li> <li>• Alterações ungueais</li> <li>• Hiperqueratose palmoplantar que se assemelha a cera</li> </ul> | Inicialmente na face e pescoço com progressão para o tronco, braços e pernas (progressão cefalocaudal) |
| Tipo II:<br>PRP atípica do adulto    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatite ictiosiforme</li> <li>• Hiperqueratose palmoplantar com escamas grossas e lamelares</li> <li>• Alopecia</li> </ul>  | Preferencialmente nas extremidades inferiores  |
| Tipo III:<br>PRP clássica juvenil    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semelhante ao tipo I, no entanto, as manifestações surgem em população pediátrica (entre os 5 e 10 anos)</li> </ul>   | Semelhante ao tipo I   |
| Tipo IV:<br>PRP circunscrita juvenil | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pápulas e placas bem demarcadas acompanhadas de hiperqueratose folicular e eritema</li> </ul>   | Maioritariamente nos joelhos e cotovelos e, menos comumente, noutras proeminências ósseas              |
| Tipo V:<br>PRP atípica juvenil       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperqueratose folicular</li> <li>• Esclerodermia</li> <li>• Ocorrências em comum com tipo II como dermatite ictiosiforme e hiperqueratose palmoplantar</li> </ul>  | Semelhante ao tipo II  |
| Tipo VI:<br>PRP associada a VIH      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Achados similares aos do tipo I</li> <li>• Oclusão folicular</li> <li>• Acne conglobata (fulminante)</li> <li>• Hidradenite supurativa</li> <li>• Lesões líquen espinuloso <i>like</i></li> </ul>   | Generalizada   |

O linfoma cutâneo das células T (LCCT, também designado CTCL, do inglês *cutaneous T cell lymphoma*) inclui um grupo heterogêneo de linfomas em que ocorre infiltração de linfócitos T monoclonais na pele, estando, portanto, associado a uma grande variação nas manifestações clínicas apresentadas. A síndrome de Sézary é um subtipo de LCCT que apresenta como sinais clínicos eritroderma com prurido, edema, descamação, liquenificação, alopecia, linfadenopatia, oncodistrofia e hiperqueratose palmopantar. O diagnóstico confirmatório pode ser obtido através de citometria de fluxo do sangue periférico ou de uma biópsia cutânea (82)(97).

#### 2.6.5. Psoríase pustulosa

A pustulose generalizada exantemática aguda é uma condição autolimitada cuja incidência é mais comum em adultos e com predominância no gênero feminino. Na maioria dos casos é despoletada por fármacos como anti-inflamatórios não esteroides e antibióticos, mais precisamente por penicilinas e macrólidos, mas pode também surgir em resultado de contacto com agentes químicos (como mercúrio ou tintas) ou determinados organismos (como citomegalovírus, *Chlamydia pneumoniae* e *Escherichia coli*). A nível de manifestações, dá-se o aparecimento de pústulas estéreis de dimensão reduzida sobre áreas eritematosas, mais frequentemente nas zonas intertriginosas e face, podendo progredir para o tronco e membros. Associados às manifestações cutâneas, em casos agudos, podem estar sintomas como neutrofilia, eosinofilia e febre. No caso de iatrogenia medicamentosa, os sintomas findam cerca de duas semanas após descontinuação do fármaco suspeito (82)(98)(99).

### 3. Abordagem terapêutica

Dada a natureza crónica da psoríase e o facto de estar suscetível a recidivas, em grande parte dos casos surge a necessidade de terapêutica a longo prazo. Deste modo, a abordagem na seleção da terapêutica deve ter em conta a idade e as necessidades de cada paciente, que variam de acordo com a severidade da doença, que pode ser classificada desde leve ou moderada a severa, consoante a percentagem corporal afetada, magnitude das lesões e das suas características (espessura, grau de eritema e descamação). Para além disso, é necessário avaliar a presença de comorbilidades, o

histórico de tratamento administrado, se for o caso, e garantir que os objetivos do paciente estão alinhados com o tratamento implementado (1)(6)(82)(100). Isto permite garantir o melhor resultado possível e de acordo com as expectativas estabelecidas, ressaltando sempre que o objetivo passa pelo controlo da patologia e não pela cura da mesma. Um outro aspeto importante na educação do paciente passa por alertar para os estilos de vida adotados. Como mencionado anteriormente, fatores como obesidade, exposição a agentes poluentes e stress podem ser fatores exacerbantes/desencadeantes que podem influenciar a sintomatologia e eficácia do tratamento instituído. Por estes motivos, é essencial a recomendação de práticas que possam atenuar estes fatores exacerbantes (26)(29)(30)(82).

### **3.1. Agentes tópicos**

Os agentes tópicos são considerados a 1ª linha no que toca ao tratamento da psoríase leve a moderada, no entanto, a sua eficácia está comprometida dada a baixa adesão à terapêutica a longo prazo (101)(102).

Os corticosteroides possuem ação anti-inflamatória, antiproliferativa, e imunossupressora através da supressão de genes codificantes de citocinas pró-inflamatórias (67)(101). A potência dos corticosteroides difere consoante a classe onde estão inseridos, sendo a classe I a que apresenta maior potência, da qual faz parte o propionato de clobetasol a 0,05%, e a classe VII a de potência mais reduzida, que inclui a hidrocortisona a 1% (67)(82). A escolha do corticosteroide deve ser feita em função do local a administrar, ou seja, em zonas mais sensíveis, como é o caso da face e regiões intertriginosas, deve-se optar por corticosteroides de classe VI ou VII. Em lesões localizadas no couro cabeludo é mais indicada a classe I, enquanto em lesões situadas no tronco e membros pode ser recomendado um composto pertencente às classes I, II ou III. Apesar de se observarem resultados positivos na administração desta terapêutica, o uso prolongado da mesma pode causar taquifilaxia, que se define como a perda de eficácia em resultado do uso prolongado de determinada substância ativa. Como consequência, pode surgir a necessidade de administrar um fármaco mais potente, que pode culminar no aparecimento de efeitos adversos como atrofia da pele, telangiectasia, estrias e, em casos de absorção sistémica resultantes da aplicação de corticosteroides superpotentes, supressão do eixo HHA (67)(69)(82)(101).

O calcitriol, que corresponde à forma ativa da vitamina D, liga-se aos recetores da vitamina D nos queratinócitos e atua tanto ao inibir a sua proliferação, como ao potenciar a sua diferenciação. No entanto, a administração oral de vitamina D em doses terapêuticas resulta em hipercalcemia e hipercalcúria (69). Deste modo, o uso dermatológico da vitamina D torna-se limitado e, por isso, surgiu a necessidade de desenvolver análogos desta, de modo a manter os efeitos benéficos e reduzir os efeitos adversos. Isto é possível através da modificação da cadeia lateral, que potencia a ação antipsoriática da vitamina D e redução da ação hipercalcémica dada a sua rápida transformação em metabolitos inativos (69)(103). Atualmente existem três análogos da vitamina D, sendo eles o calcipotriol, calcitriol e tacalcitol. No que toca à eficácia, esta é reduzida quando utilizados de forma isolada, pelo que aparecem muitas das vezes em esquemas terapêuticos em associação com corticosteroides tópicos. Os efeitos adversos mais comuns incluem irritação, prurido e edema, ao passo que reações adversas sistémicas como hipercalcemia, hipercalcúria e supressão da hormona paratiroide são pouco comuns, salvo casos de sobredosagem ou comprometimento renal (82)(101)(103). De referir ainda que estes análogos são suscetíveis à radiação UV, portanto, em casos de fototerapia devem ser aplicados após a mesma (67)(69).

Os inibidores da calcineurina como o tacrolimus ou pimecrolimus atuam bloqueando a síntese de citocinas inflamatórias e estão indicados no tratamento da dermatite atópica, sendo a sua utilização no tratamento da psoríase *off label* (69)(103). Dada a ausência de reações adversas como atrofia, estes inibidores constituem uma opção para aplicação em locais sensíveis como zonas intertriginosas e face, permitindo minimizar a utilização crónica de corticosteroides. Ainda assim, estes compostos apresentam um início de ação lento quando comparados com corticosteroides tópicos, assim como uma eficácia mais reduzida (especialmente o pimecrolimus) no tratamento de psoríase em placas (67)(99)(103). Isto está associado ao tamanho das moléculas e a sua dificuldade em penetrar as placas psoriáticas mais espessas (103). Quanto aos efeitos adversos, pode ocorrer prurido e sensação de ardor, sendo ambos transitórios e mais significativos no caso do tacrolimus (67)(82). Embora os efeitos adversos conhecidos sejam reduzidos, a segurança desta terapêutica não se encontra ainda bem estabelecida, estando, portanto, a utilização destes imunossuppressores tópicos desaconselhada a longo prazo e em áreas muito extensas (101)(103).

O alcatrão é um composto utilizado há centenas de anos no tratamento da psoríase e, apesar de o seu mecanismo de ação não ser totalmente compreendido, acredita-se que

este possa suprimir a síntese de DNA reduzindo conseqüentemente a proliferação de queratinócitos (82)(103). Apresenta ação vasoconstritora, antipruriginosa, antifúngica e antiparasitária e da sua utilização podem resultar efeitos indesejáveis como episódios de dermatite de contacto, foliculite, fotossensibilidade e ceratoacantoma (69)(103). Apesar de a exposição ao alcatrão ser reconhecida pelo seu potencial efeito carcinogénico, não está estabelecida nenhuma relação entre a utilização de produtos com alcatrão e o desenvolvimento de cancro. Ainda assim, é recomendada cautela na utilização destes produtos, tendo especial atenção ao teor de alcatrão e evitar utilizar os mesmos em crianças (82)(103).

O tazaroteno é um retinoide sintético derivado da vitamina A que atua ao inibir a proliferação anormal dos queratinócitos e contribui para a redução da espessura das placas psoriáticas (ação queratolítica). Apresenta uma eficácia semelhante a corticosteroides de potência média ao final de 12 semanas, tendo como vantagem exibir uma resposta mais duradoura (82)(103). A aplicação deve ser evitada na face, assim como áreas flexurais e genitais e não deve preceder a exposição à luz solar. Quando administrado concomitantemente com fototerapia, aumenta a eficácia da mesma, no entanto, pode surgir a necessidade de ajuste da quantidade de radiação UV-B aplicada, dada a maior suscetibilidade a queimaduras (67)(103). Os efeitos adversos mais comuns compreendem sensação de queimadura e irritação, que podem amenizar por alteração da concentração e formulação do composto, assim como aplicação em dias alternados ou conjuntamente com corticosteroides tópicos (82)(101).

O ditranol ou antralina reduz a proliferação de queratinócitos e previne a ativação das células T. Os efeitos adversos incluem aparecimento de manchas na pele e unhas em resultado da oxidação da antralina, ardor e dermatite de contacto (101)(103). De modo a prevenir a irritação cutânea, é aconselhada a aplicação durante um curto período (20 minutos a 1 hora) com posterior remoção. Pode ainda ser instituído outro regime terapêutico que consiste na aplicação de uma dose inicial reduzida com um aumento gradual da mesma, de acordo com a tolerância do paciente (até que haja ligeira irritação) (69)(82)(103). Deve ser evitado o contacto desta substância com a pele sã, assim como a aplicação em zonas intertriginosas. Em termos de eficácia, quando comparada com outras terapêuticas tópicas como corticosteroides potentes e análogos da vitamina D, a antralina exibe uma menor eficácia (103).

## 3.2. Fototerapia

A fototerapia é utilizada no tratamento da psoríase em placas moderada a grave na ausência de resposta ao tratamento tópico, no entanto, a sua utilização tem vindo a decrescer com o surgimento de medicamentos biológicos (67)(101).

A radiação UV pode ser administrada em doses terapêuticas sob a forma de UV-B de banda larga (290-320 nm), UV-B de banda estreita (311 nm) ou UV-A em associação com psoraleno (designado por PUVA) (101)(104).

A radiação UV-B de banda estreita é considerada mais eficaz do que a de banda larga, uma vez que atua mais rapidamente e garante maiores períodos de remissão (101). De um modo geral, induz a apoptose de células T patogénicas e queratinócitos, levando à imunossupressão local e sistémica (67)(104). Os efeitos adversos mais comuns incluem eritema, prurido, fotoenvelhecimento, hiperpigmentação e surgimento de bolhas. De forma a aumentar a eficácia da terapêutica com UV-B de banda estreita e reduzir o potencial carcinogénico, esta pode ser utilizada em combinação com retinoides sistémicos (67)(82).

O tratamento com PUVA envolve a administração de radiação UV-A (320-400 nm) em conjunto com o psoraleno, um agente fotossensibilizante, por via oral ou diluído numa solução de banho para administração tópica. O psoraleno ao intercalar com o DNA impede a sua síntese e induz a apoptose. Apesar de exibir uma eficácia superior comparativamente a UV-B de banda estreita, não constitui um tratamento preferencial dado o risco acrescido de desenvolvimento de cancro. Em resultado da sua aplicação podem ocorrer queimaduras, irritação, fotoenvelhecimento e hiperpigmentação e, em casos de administração oral de psoraleno, podem surgir náuseas, vômitos e tonturas (67)(82)(105).

A fototerapia com recurso a laser constitui outra opção terapêutica e tem como vantagem atuar apenas na pele lesionada poupando a pele saudável, ao contrário dos tratamentos previamente mencionados. Pode ser utilizada em áreas de dimensão reduzida, na ausência de resposta a outras terapêuticas ou em concomitância com outros tratamentos em áreas de difícil resolução, como é o caso do couro cabeludo e áreas intertriginosas (67)(69)(105). O laser Excimer (308 nm) é um dos mais utilizados, tem uma eficácia equiparada ao tratamento tópico com PUVA em quadros de psoríase palmoplantar e apresenta potencial carcinogénico reduzido (67)(105).

Na generalidade, os efeitos secundários resultantes da fototerapia a curto prazo são moderados e auto-resolúveis, no entanto, após utilização prolongada podem ocorrer mutações no DNA que culminam na ativação de oncogenes e silenciamento de genes supressores de tumor, condições estas que estão intimamente ligadas com o desenvolvimento de carcinoma das células escamosas e melanoma. Por esta razão, pacientes fotossensíveis ou a realizar tratamentos com substâncias potenciadoras de fotossensibilidade (por exemplo, fluoroquinolonas, sulfonamidas e tazaroteno) não devem recorrer a esta terapêutica (104)(105)(106).

### **3.3. Agentes sistémicos**

#### **3.3.1. Não biológicos**

Os agentes sistémicos são utilizados em casos de psoríase moderada a grave, visto que nestas situações os agentes tópicos são geralmente ineficazes quando usados de forma isolada, no entanto, podem apresentar benefícios como adjuvantes (67)(106).

O metotrexato é o agente sistémico mais comumente usado. Trata-se de um imunossupressor análogo do ácido fólico que inibe a síntese de ácidos nucleicos e a ativação das células T (69)(82). Os efeitos adversos *minor* mais comuns incluem náuseas, vômitos, estomatite, dispepsia e dor abdominal, contudo, a administração de ácido fólico atenua os mesmos (69)(101). Para além dos efeitos *minor*, há um elevado risco de mielossupressão e toxicidade a nível pulmonar e hepático (82)(101). Deste modo é necessário avaliar a elegibilidade dos pacientes para a terapêutica, visando compreender se o paciente apresenta condições (Quadro 3.1) que impedem o tratamento ou que requerem uma avaliação mais aprofundada e precauções acrescidas (69)(101). Estas precauções podem ser, a título de exemplo, a redução de dose em pacientes com doença renal ou na administração concomitante de inibidores da bomba de prótons a doentes com úlcera péptica (69).

Apesar dos inúmeros efeitos adversos, este fármaco continua a ser utilizado com frequência devido à relação custo-eficácia positiva que apresenta, sendo que uma monitorização próxima da função hepática e contagem das células sanguíneas regular torna a sua utilização a longo prazo viável (1)(67)(69).

Quadro 3.1. Contraindicações na terapêutica com metotrexato (69)(101)

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <p>Contraindicações absolutas</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravidez</li> <li>- Anomalias da medula óssea: trombocitopenia, anemia e leucopenia</li> <li>- Doença hepática alcoólica</li> <li>- Doença hepática crónica</li> <li>- Lesão hepática resultante de consumo excessivo de álcool</li> <li>- Infecção ativa</li> <li>- Amamentação</li> <li>- Hipersensibilidade ao metotrexato</li> <li>- Doentes imunossuprimidos</li> </ul> |
| <p>Contraindicações relativas</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso concomitante de fármacos hepatotóxicos</li> <li>- Idade avançada</li> <li>- Consumo de álcool/histórico de consumo de álcool</li> <li>- Insuficiência renal</li> <li>- Diabetes</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Obesidade mórbida</li> <li>- História familiar de doença hepática hereditária</li> <li>- Úlcera péptica</li> </ul>                                    |

A ciclosporina é um péptido inibidor da calcineurina cujas propriedades imunossupressoras estão bem estabelecidas. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição das células T e IL-2, o que vai impedir a produção de citocinas inflamatórias. Para além disso, reduz a expressão das MAC nos queratinócitos e células endoteliais prevenindo o recrutamento de células inflamatórias (69)(82). Os afeitos adversos mais comuns são dislipidemia, tremores, cefaleias, hirsutismo, parestesias, cancro da pele não melanoma em pacientes sujeitos a tratamento prévio com PUVA, disfunção renal e hipertensão (67)(69)(106). Apesar da frequência e intensidade destes efeitos serem reduzidas, a hipertensão e nefrotoxicidade requerem especial atenção. A nefrotoxicidade está diretamente relacionada com a dose e duração do tratamento e manifesta-se sobre a forma de azotemia, com possibilidade de evolução para falha renal crónica. Por esta razão a ciclosporina é utilizada como terapêutica intermitente e de curta duração (1)(101).

A acitretina é um retinoide derivado da vitamina A indicado em quadros de psoríase pustulosa e eritrodérmica e é também utilizada como primeira linha em pacientes com infecção por VIH, uma vez que não causa imunossupressão significativa (101)(69). Quando utilizada em associação com outros agentes sistêmicos potencia a sua ação, assim como a eficácia da fototerapia (82)(101). Os efeitos adversos associados à sua aplicação incluem queilite, alopecia, descamação da pele, rinite, prurido, xerofthalmia, xerostomia (69)(106). Tem potencial teratogénico e a gravidez só é aconselhada findo um período de 3 anos após o término do tratamento (69)(101).

### 3.3.2. Biológicos

Os medicamentos biológicos são utilizados no tratamento da psoríase moderada a grave e representam um dos avanços mais significativos na área da dermatologia (67)(107). São utilizados em casos de ineficácia dos agentes sistêmicos tradicionais, quando estes não são tolerados ou quando há contra-indicação na sua utilização dada a presença de patologias concomitantes (82)(100). A sua administração é feita por via parentérica de modo a evitar degradação pelo trato gastrointestinal (100) e, ao contrário, das terapêuticas previamente mencionadas, estes fármacos têm como alvo vias inflamatórias específicas. Apesar de isto se traduzir numa grande eficácia, pode também resultar numa desregulação da produção de citocinas com recrutamento e migração de linfócitos alterada, originando uma reação paradoxal (29)(108). Na escolha do fármaco mais indicado para cada paciente é imprescindível avaliar fatores como o início de ação, eficácia a longo prazo, perfil de segurança e efeitos que possam desencadear nas comorbilidades (107)(109).

No Quadro 3.2 são apresentados os medicamentos biológicos atualmente utilizados, assim como as suas características, nomeadamente o seu alvo terapêutico, efeitos adversos mais significativos e condições a ter em consideração de modo a garantir um tratamento seguro.

Quadro 3.2. Medicamentos biológicos utilizados no tratamento da psoríase e suas características (67)(69)(82)(106)

| Fármaco            | Alvo            | Efeitos adversos  | Considerações de segurança  |
|--------------------|-----------------|---|---|
| Etanercept         | TNF- $\alpha$   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reativação de tuberculose</li> <li>- Indução de autoimunidade</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar em pacientes com doenças desmielinizantes ou hepatite B</li> <li>- Suspender em caso de infecção grave até que esta se resolva</li> <li>- Não recomendado em pacientes com quadros de tuberculose latente ou insuficiência cardíaca congestiva avançada</li> <li>- Certolizumab pegol é o mais indicado durante a gravidez e amamentação devido à transferência mínima através do leite materno e placenta</li> </ul> |
| Adalimumab         |                 |   |   |
| Infliximab         |                 |   |   |
| Certolizumab pegol |                 |   |   |
| Secucinumab        | IL-17           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidíase</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar em pacientes com histórico de doença intestinal inflamatória</li> <li>- Suspender em caso de infecção grave até que esta se resolva</li> <li>- No caso do Brodalumab, avaliar o benefício-risco em pacientes com depressão e/ou tendências suicidas</li> </ul>  |
| Ixecizumab         |                 |   |   |
| Brodalumab         |                 |   |   |
| Ustekinumab        | IL-12/<br>IL-23 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indução de autoimunidade</li> </ul>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspender em caso de infecção grave até que esta se resolva</li> </ul>   |
| Guselcumab         | IL-23           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidíase</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspender em caso de infecção grave até que esta se resolva</li> </ul>   |
| Tildracizumab      |                 |   |   |
| Risancizumab       |                 |   |   |

#### 4. Plantas e produtos à base de plantas

Há centenas de anos que as plantas e produtos vegetais são utilizados no tratamento de inúmeras doenças e as afeções da pele não são exceção (110)(111). No entanto, a utilização destes compostos não apresenta uma distribuição geográfica homogênea (112), uma vez que em países em desenvolvimento os produtos naturais representam 80% da medicação utilizada, enquanto nos países desenvolvidos corresponde apenas a 25% (111).

A relevância destes produtos prolonga-se até à atualidade, particularmente pelos seus efeitos adversos mais reduzidos, eficácia e custo reduzido, o que se traduz num elevado grau de aceitação por parte da população (7)(112). Adicionalmente, segundo alguns autores (110) há maior probabilidade de os produtos naturais se assemelharem aos metabolitos endógenos do organismo e seus intermediários quando comparados com os compostos sintéticos e, por isso, serem mais facilmente reconhecidos como substrato pelos transportadores ativos (113). Apesar da especulação acerca da sua ação lenta, esta particularidade pode constituir uma vantagem no sentido de exercer um efeito cumulativo e atuar eficazmente em patologias crónicas como a psoríase. Para além disso, o facto de extratos apresentarem na sua composição diferentes substâncias, tem como vantagem o facto de poderem atuar em simultâneo em diferentes alvos (7)(112).

Ao longo dos tempos foi possível comprovar a papel dos recursos naturais na descoberta de antibióticos, anti-inflamatórios, agentes anticancerígenos e analgésicos, no entanto, na atualidade apenas uma pequena parte dos compostos com potencial terapêutico são conhecidos (111)(112).

No contexto da psoríase, tendo em conta os efeitos adversos das terapêuticas disponíveis, assim como a presença, em muitos casos, de patologias concomitantes, os produtos naturais suscitam interesse como possível terapêutica complementar (8)(10).

De modo que seja possível elaborar um tratamento à base de plantas eficaz para a psoríase é necessário compreender quais as plantas/produtos naturais que têm potencial de ação sobre a patologia e perceber qual o modo de ação dos seus constituintes (112). Para além disto, fatores inerentes aos compostos naturais como estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade baixas podem limitar a sua eficácia, pelo que se torna um desafio aliar o estudo das propriedades biológicas dos compostos ao estudo de sistemas de libertação mais adequadas como, por exemplo, através da utilização de lipossomas, nano-esferas, nano-emulsões, etossomas, nano-cristais, entre outros (114).

Os constituintes das plantas podem ser divididos em metabolitos primários e secundários, de acordo com as suas funções nos processos metabólicos básicos. Os primários são responsáveis pelos papéis vitais, nomeadamente divisão celular e crescimento, respiração, armazenamento e reprodução e incluem aminoácidos, açúcares, proteínas, ácidos nucleicos, ácidos tricarbóxicos e polissacáridos. Uma vez que desempenham funções básicas, os metabolitos primários são considerados semelhantes em todos os organismos vivos. Por outro lado, os metabolitos secundários resultam das vias metabólicas dos metabolitos primários e são agrupados em classes de acordo com a

sua estrutura química. Exemplos destas classes incluem compostos fenólicos, terpenos, alcaloides, entre outros (112)(115). De acordo com a sua relevância no tratamento da psoríase, serão abordadas de seguida algumas das classes mencionadas, assim como as plantas cujos princípios ativos pertencem a esse grupo.

#### **4.1. Compostos fenólicos**

Os compostos fenólicos incluem um vasto grupo de metabolitos secundários das plantas (115) e são componentes abundantes na dieta, estando presentes em alimentos como vegetais, frutas, chá, café ou vinho (116). De acordo com a sua estrutura, os fenóis podem ser classificados em fenóis simples, taninos, cumarinas, flavonoides, estilbenos, linhanos, entre outros (115).

Os fenóis simples apresentam um único anel fenólico substituído, em que o substituinte pode ser um grupo hidroxilo, aldeídico ou carboxílico (111)(115). Fazem parte deste grupo o eugenol, catecol, vanilina, hidroquinona e ácidos cafeico, ferúlico, salicílico e gálico (115).

Os taninos são polifenóis que exibem ação antimicrobiana por intermédio da desativação da adesina, envelope celular, enzimas e proteínas de transporte (com posterior precipitação) (111). Podem ser divididos em dois grupos principais, taninos condensados (também designados proantocianidinas) e taninos hidrolisáveis. Os taninos hidrolisáveis são formados por várias moléculas de um ácido fenólico, como o ácido gálico, unidos por ligações éster a uma molécula central de açúcar (glucose ou polissacárido). Quando compostos por ácido gálico e ácido elágico denominam-se galotaninos e elagitaninos, respetivamente (111)(117)(118). Relativamente aos taninos condensados, estes têm por base precursores flavonoides oligoméricos e a sua estrutura pode variar de acordo com o tipo de ligação entre as unidades flavonoides, o padrão de hidroxilação, a estereoquímica dos carbonos do anel pirano e da presença de substituintes adicionais (115).

As cumarinas são constituídas estruturalmente por um anel benzeno e um anel pirano fundidos (111)(119). As suas atividades biológicas mais reconhecidas incluem ação anti-inflamatória (por redução da expressão de citocinas inflamatórias), antimicrobiana e anticancerígena (115). Alguns exemplos de cumarinas são o psoraleno (119), escopoletina e esculetina (115).

Os flavonoides são compostos por dois anéis fenólicos que podem estar ligados por um terceiro anel heterocíclico (anel pirano) ou por uma ponte de três carbonos (117)(118). Podem ser divididos em diferentes classes de acordo com o padrão de hidroxilação, estado de oxidação e presença/ausência do anel pirano, resultando nas seguintes variedades: flavonas, flavonóis, flavanonas, antocianidinas e isoflavonas (118)(120). Este grupo de compostos é conhecido por atuar como anti-inflamatório, antialérgico, apresentar propriedades vasoprotetoras e anti trombóticas e por inibir a promoção tumoral (115).

#### 4.1.1. *Curcuma longa* L.

*Curcuma longa*, também conhecida por açafrão, é uma planta aromática (pertencente à família Zingiberaceae) oriunda do sul da Ásia que vem sendo utilizada na medicina tradicional há séculos (8)(121). Para além da vertente medicinal, é também utilizada na indústria alimentar como condimento ou corante natural (122). A sua versatilidade deve-se ao facto de regular a função digestiva e apresentar ação anti-inflamatória, antioxidante, anti tumoral e antimicrobiana, tanto na forma isolada como em combinação com as terapêuticas convencionais (112)(121)(123).

Dos rizomas de *Curcuma longa* podem ser extraídos metabolitos secundários como curcuminóides e óleos essenciais (8)(122). Os curcuminóides incluem o polifenol curcumina (composto maioritário) (Figura 4.1), quimicamente designado por [1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] e os derivados desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina (Figura 4.1) (112)(122).

A curcumina exerce ação anti-proliferativa sobre os queratinócitos e ação anti-inflamatória ao diminuir os níveis de citocinas como IL-22, IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (112)(124). Para além disso, demonstra também uma forte ação antidepressiva devido à modulação dos neurotransmissores noradrenalina, dopamina, serotonina e ainda moderação da secreção excessiva de corticosterona, que causa desregulação do eixo HHA (124).

Um estudo duplamente cego, randomizado, controlado por placebo efetuado por Kang *et al.* (125) em ratos transgênicos com lesões psoriáticas semelhantes às apresentadas por humanos avaliou a eficácia anti-psoriática da curcumina administrada por via oral (40 mg/kg) (125). A severidade da doença foi determinada de acordo com

quatro parâmetros que incluíam vermelhidão, espessura, peso da orelha e peso do linfonodo. Após um intervalo de 20 dias, o grupo tratado com curcumina demonstrou que estes parâmetros haviam reduzido significativamente, assim como os níveis de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-22, e IL-23, que já se encontravam em níveis normais findo o mesmo período (125). Para além da eficácia no tratamento das lesões, não foram observados efeitos adversos, nomeadamente a nível renal, o que demonstra o potencial do composto no tratamento da patologia (125).

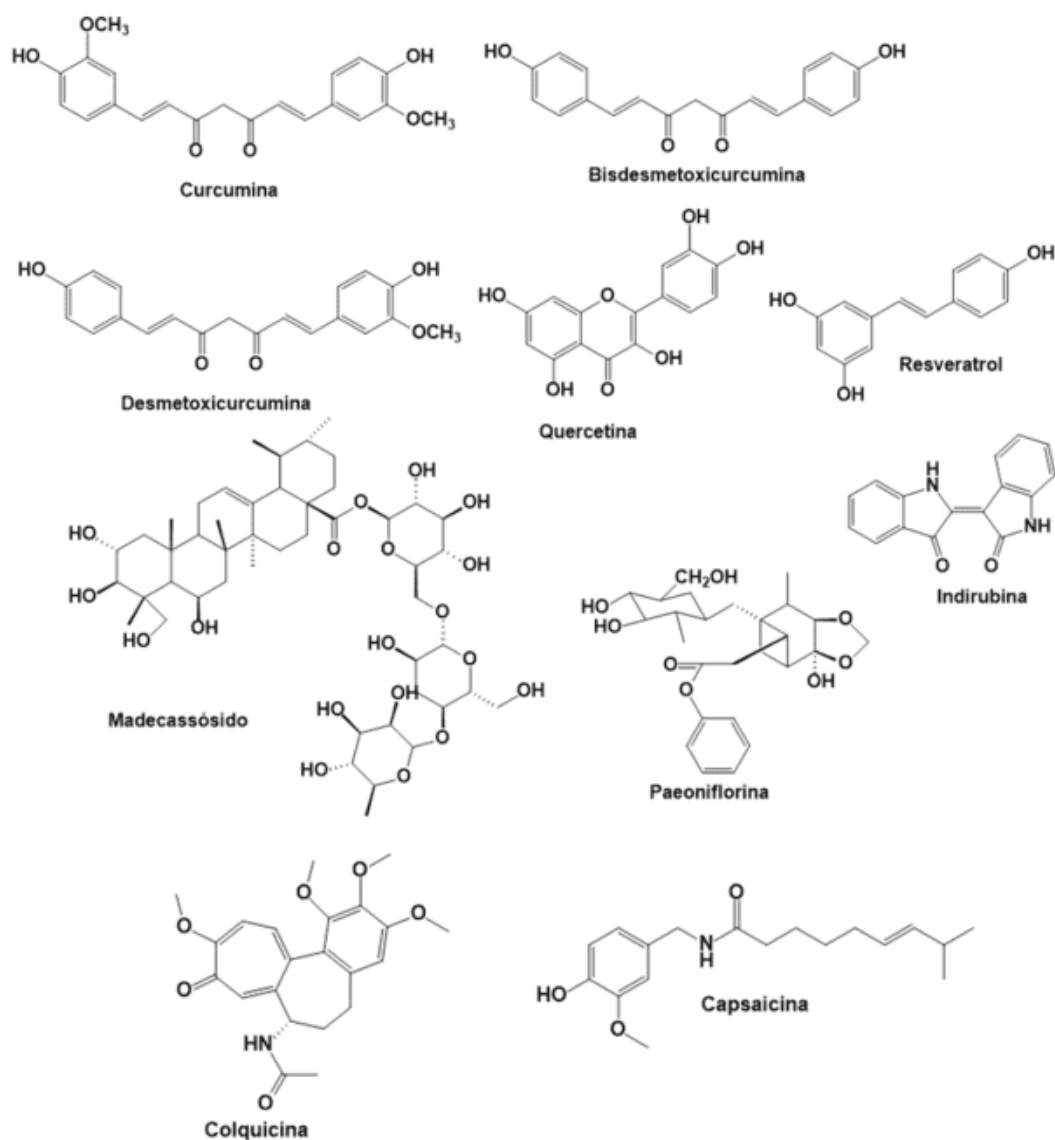


Figura 4.1. Exemplos de estruturas de compostos testados no tratamento da psoríase.

Uma outra formulação foi testada por Sun *et al.* (126) ao proceder à aplicação diária de um gel de curcumina a 1% em lesões nas orelhas de ratos induzidas por imiquimod (126). O imiquimod é um ligando específico para os recetores Toll-like 7/8,

responsáveis pela ativação de células dendríticas, macrófagos e monócitos, que vai resultar na secreção de citocinas como IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  e interleucinas. Por conseguinte, a aplicação tópica deste composto em ratos provoca lesões semelhantes às aquelas observadas em quadros de psoríase (127). Ao longo de 10 dias, foi aplicado duas vezes por dia o gel de curcumina a 1% numa proporção de 50 mg/cm<sup>2</sup> e, após este período, foi analisada a espessura da orelha, a gravidade da inflamação cutânea e realizada uma análise histológica e imuno-histoquímica (126). Os resultados demonstraram que a curcumina reduziu a espessura do tecido epidérmico e subcutâneo, assim como a inflamação visível. Para além disto, observou-se ainda que os níveis de IL-17, IL-22, IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  haviam decrescido significativamente após o tratamento. Isto permitiu inferir que a curcumina influencia o eixo IL-23/IL-17 através da inibição de IL-1 $\beta$  e IL-6, o que resulta numa desregulação da produção de IL-7 e IL-22 (126).

Bahraini *et al.* (128) realizaram um estudo em humanos com o intuito de averiguar a eficácia da aplicação de um tónico de curcumina em lesões psoriáticas localizadas no couro cabeludo (128). Para tal, 40 pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos (controlo e tratamento) e, ao longo de 9 semanas, o grupo de tratamento recebeu o tónico de curcumina duas vezes por dia. Para avaliar a eficácia deste tratamento foram analisados parâmetros como a severidade da inflamação e o índice de qualidade de vida em dermatologia (por intermédio de um questionário) (128). Os resultados demonstraram que ocorreu redução do eritema, assim como redução da espessura e descamação das placas. Para além disso, foi ainda reportada uma melhoria na qualidade de vida. Não foram observados efeitos adversos durante o período de tratamento nem no período das 4 semanas após o mesmo (128). Apesar dos resultados promissores, a curcumina apresenta baixa solubilidade e permeabilidade, o que constitui um obstáculo na implementação deste composto na terapêutica (114). Para contornar este problema, Algahtani *et al.* (129) procuraram desenvolver veículos de libertação da curcumina com base na nano-terapêutica (129). A encapsulação de compostos lipofílicos como a curcumina em nano-emulsões promove uma maior penetração nas camadas mais profundas da pele (130). No caso da psoríase, a presença de água na formulação constitui uma vantagem, uma vez que suaviza e reduz as placas psoriáticas resultantes da hiperqueratinização (131). Com base nestas informações, os autores desenvolveram um nano-emulgel de curcumina, com o propósito de aumentar a eficácia terapêutica deste composto após administração tópica (129). Uma nano-emulsão de curcumina (CUR-NE) foi convertida num nano-emulgel de curcumina (CUR-NEG) através da

mistura de CUR-NE com o polímero carbopol, um agente gelificante. A atividade anti-psoriática desta formulação foi testada *in vivo* nas lesões dorsais de ratos causadas por imiquimod (129). Os animais foram divididos em 4 grupos, que incluíam o controlo negativo, grupo tratado com gel de curcumina (0,5 mg), grupo tratado com CUR-NEG (0,5 mg de curcumina) e o controlo positivo, tratado com 17-valerato de betametasona. Sintomas como vermelhidão, espessura e descamação foram avaliados antes e após o tratamento e foi possível observar que no dia 10 após o início do tratamento, as lesões haviam desaparecido completamente no grupo tratado com CUR-NEG e no controlo positivo, sendo a eficácia semelhante em ambos os grupos. Contrariamente, o grupo tratado com o gel de curcumina não exibiu resolução completa das lesões, o que se justifica pela baixa permeabilidade da formulação (129).

#### 4.1.2. *Smilax china* L.

A espécie *Smilax china* pertence à família Liliaceae e pode ser encontrada em países de clima tropical e temperado. Na medicina tradicional chinesa é utilizada para desintoxicação, e numa grande variedade de afeções desde doenças inflamatórias a alguns tipos de cancro (132)(133). Estudos prévios comprovaram ainda a sua ação protetora no desenvolvimento de obesidade (134)(132), ação antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena e antimicrobiana (132).

Os compostos ativos maioritários extraídos dos rizomas desta espécie incluem flavonoides, polifenóis, estilbenos e saponinas (133)(135). O flavonoide quercetina (3,30,40,5,7-pentahidroxi-flavona) (Figura 4.1) exibe ação anti-psoriática através da inibição da migração leucocitária, redução da espessura epidérmica e redução da inflamação (7)(136).

Vijayalakshmi *et al.* (137) avaliaram a atividade anti-psoriática da quercetina através da administração tópica do flavonoide isolado e do extrato metanólico da espécie vegetal na cauda de ratos saudáveis. A aplicação na cauda tem por base a indução de ortoqueratose, visto que neste local ocorre, por norma, diferenciação paraqueratótica (137). Paraqueratose consiste num padrão anormal de queratinização epidérmica, que se caracteriza pela presença de uma camada granular muito fina ou inexistente e cujo aspeto remete para placas escamosas que se assemelham a placas psoriáticas em humanos. Contrariamente, a ortoqueratose constitui um padrão de queratinização normal, com presença de uma camada granular (138). De modo a

verificar a ocorrência destes processos, os autores procederam à administração tópica das formulações diariamente (administração única), 5 dias na semana durante 2 semanas. Os extratos testados foram formulados sob a forma de cremes e incluíam: quercetina em dose de 25 e 50 mg/kg, extrato metanólico em dose de 100 e 200 mg/kg e o retinoide tretinoína a 0,05% (composto com ação reconhecida, portanto, serve como referência/controlo positivo). Para avaliar a eficácia destes compostos foi medida a espessura da epiderme, a percentagem de ortoqueratose induzida e a percentagem de atividade de cada amostra (137). Os resultados demonstraram que a formulação com tretinoína apresentou melhores resultados nos três parâmetros, seguindo-se a quercetina em dose mais elevada. No que toca ao extrato metanólico, apesar dos efeitos serem mais visíveis na dose mais elevada, as diferenças não foram significativas entre as doses testadas para nenhum dos parâmetros estudados (137). Para além da análise da ação anti-psoriática foi também avaliada a atividade anti-inflamatória das formulações de quercetina, juntamente com fármacos com ação anti-inflamatória reconhecida, como o celecoxib e a indometacina. Este processo iniciou-se com a aplicação tópica de quercetina novamente em doses de 25 e 50 mg/kg e extrato metanólico em doses de 100 e 200 mg/kg, enquanto a indometacina foi administrada numa dose de 5 mg/kg e o celecoxib 10 mg/kg, ambos por via oral. Após um período de 30 minutos, foi realizada uma administração intrapleural de carragenina, cujo papel é desencadear pleurite, um processo inflamatório da pleura, a membrana que envolve os pulmões. Os critérios de avaliação de eficácia incluíam o volume de exsudado, a percentagem de inibição do edema e a contagem leucocitária. A partir da análise dos resultados conclui-se que o flavonoide isolado quercetina exibe ação anti-inflamatória semelhante aos fármacos celecoxib e indometacina, levando à redução da acumulação de exsudados e inibição da migração leucocitária (137). Contudo, convém registar que a concentração de quercetina é mais elevada do que o controlo positivo utilizado no ensaio.

Também com o objetivo de avaliar o potencial da quercetina na psoríase, Chen *et al.* (139) efetuaram um estudo com recurso a ratos com lesões induzidas por imiquimod na região dorsal (139). Os animais foram divididos em 6 grupos, o controlo negativo (água destilada), o veículo (carboximetilcelulose sódica 0,5%) e os grupos de prevenção/pré-tratamento que incluem o controlo positivo (acetato de dexametasona, 10 mg/kg) e grupos com diferentes doses de quercetina (30, 60 e 120 mg/kg) suspensa no veículo. As substâncias mencionadas foram administradas diariamente por via oral, por um período de 7 dias. Após este intervalo, procedeu-se à administração tópica de

imiquimod em todos os grupos, exceto controlo negativo, novamente durante 7 dias (139). A eficácia foi avaliada tendo por base a análise morfológica do eritema, descamação e espessura e também pela análise serológica, particularmente os níveis de citocinas. Os resultados mostraram que o controlo positivo e aqueles tratados com quercetina exibiam uma epiderme mais suave e com evidência de paraqueratose e espessamento epidérmico reduzido, sendo os benefícios proporcionais à dose administrada. Observou-se ainda que os níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17 haviam reduzido significativamente após administração das diferentes doses de quercetina, o que remete para uma ação anti-inflamatória favorável deste composto (139).

#### 4.1.3. *Reynoutria japonica* Houtt

A planta *R. japonica* (sin. *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc) está incluída na família Polygonaceae e encontra-se distribuída pela China e pelo Japão (140)(141). As suas raízes são utilizadas pela medicina tradicional no tratamento da inflamação, infeção, queimaduras, dislipidemia (140) e doenças neuropsiquiátricas (142).

O composto ativo maioritário desta espécie é o resveratrol (Figura 4.1), um polifenol. Esta substância é produzida como mecanismo de defesa da planta na sequência de exposição a estímulos exógenos como insetos e fungos, agentes químicos, radiação UV e inseticidas (112)(143).

O resveratrol exibe ação terapêutica sob a psoríase ao suprimir a expressão de IL-19, IL-17 e IL-23 e, por conseguinte, reduzir a inflamação (112) e também ao inibir a proliferação de queratinócitos por apoptose (60).

Um estudo levado a cabo por Kjær *et al.* (144) teve como propósito avaliar a eficiência do resveratrol no tratamento da psoríase por intermédio de lesões induzidas por imiquimod na região dorsal e orelha direita de ratos (144). O desenho do estudo envolvia 3 grupos de animais, o grupo de controlo, o grupo tratado com imiquimod e o grupo tratado com imiquimod e resveratrol. O imiquimod foi administrado topicamente em doses diárias de 6,25 mg de creme a 5%, exceto no grupo de controlo, enquanto o grupo tratado com resveratrol, para além do imiquimod tópico, recebia oralmente uma dose diária de 400 mg/kg (144). Este processo prolongou-se por 7 dias, ao fim dos quais foram observados os efeitos do tratamento na severidade da doença, nomeadamente eritema e descamação, espessura epidérmica e expressão de citocinas inflamatórias. Os

resultados demonstraram que a administração de resveratrol levou à redução da espessura das lesões, da descamação e do eritema, assim como redução da produção das citocinas pró-inflamatórias IL-19, IL-23 e IL-17, as duas últimas com um papel importante na patogênese da doença (144).

Os obstáculos na utilização do resveratrol estão relacionados com a sua biodisponibilidade, uma vez que quando a terapêutica se dá por via oral, ocorre uma rápida metabolização e, por outro lado, perante a administração tópica surgem barreiras como baixa solubilidade aquosa e estabilidade dependente de fatores como pH, temperatura e exposição a radiação UV (143). A incorporação destas partículas de interesse em nano-transportadores compreende uma solução que garante a estabilidade da substância ativa, assim como uma biodisponibilidade favorável e eficácia terapêutica otimizada (143).

Foi neste sentido que Elgewelly *et al.* desenvolveram formulações de nano-vesículas elásticas (NVE) de resveratrol de modo a avaliarem a eficácia das mesmas no tratamento de lesões psoriáticas induzidas por imiquimod em ratos (145). As NVE são providas de elasticidade, capacidade de carga e grande capacidade de penetração. Da sua composição fazem parte o tensioativo não iónico Span 60 e tensioativos designados *edge activators*, responsáveis por atribuir elasticidade à formulação. A execução deste estudo compreende duas etapas. Numa primeira fase foram desenvolvidas 12 formulações (F) de NVE cuja diferença entre elas residia na proporção Span:*edge activators*, não havendo alterações na composição em resveratrol, água, etanol e solvente. Com base na análise *in vitro* de parâmetros como capacidade de aprisionamento, percentagem de libertação de fármaco e tamanho das vesículas, foram selecionadas as NVE com melhores resultados (a F10 e F11). Posteriormente, prepararam-se 8 fórmulas de géis (designados por G), 4 para cada uma das NVE selecionadas, em que as variações resultavam de alterações nas concentrações de resveratrol (0,05 e 0,1%) e do polímero carbopol (1 e 2%). Com base na viscosidade, pH e capacidade de libertação, foram novamente selecionados os géis com resultados mais promissores (o G1 e G5) (145). Procedeu-se à segunda fase do estudo, a análise da eficácia *in vivo* das formulações ao aplicá-las em lesões psoriáticas em ratos, localizadas no dorso e orelha direita. Os animais foram distribuídos por seis grupos e o tratamento prolongou-se por 7 dias. No grupo 1 foi aplicada vaselina e no grupo 2 o gel sem resveratrol. No grupo 3, foi aplicado exclusivamente 62,55 mg de imiquimod 5% de modo a induzir as lesões. Os grupos 4, 5 e 6 receberam a mesma dose de imiquimod, no

entanto, foram também tratados com 1 mg de G1, G5 (ambos equivalentes a 1 mg de resveratrol) e gel com substância suspensa (sem nano-transportador), respetivamente. No final do período experimental foram avaliados o eritema, descamação, espessura epidérmica e expressão de citocinas inflamatórias apresentados pelos diferentes grupos (145). O grupo 4 exibia descamação e eritema moderados, enquanto o grupo 6 apresentava sintomas ligeiros. Em ambos os grupos as melhorias não foram significativas, quando comparadas com o controlo positivo. Contrariamente, o grupo 5 havia recuperado completamente, não exibindo, portanto, qualquer sinal de eritema ou descamação. No que toca às citocinas inflamatórias, IL-17A, IL-22, e IL-23, estavam reduzidas nos grupos 4 e 6, comparativamente ao grupo 3, no entanto, o grupo 5 foi aquele que demonstrou maior supressão da sua síntese. Assim sendo, a aplicação de um gel de NVE com 1 mg de resveratrol, demonstrou ser mais eficaz no tratamento de lesões psoriáticas do que um gel convencional com a mesma dose do mesmo composto. Deste modo é possível inferir que a seleção da formulação, nomeadamente a proporção de tensioativos, tem influência na sua capacidade de penetração epidérmica e solubilidade e, consequentemente, na sua eficácia (145).

## **4.2. Terpenos e terpenóides**

Os terpenos correspondem ao grupo de compostos secundários maior e mais diverso (115)(146). São abundantes em citrinos, eucaliptos e coníferas e, uma vez que estão amplamente distribuídos, podem ser encontrados nas flores, folhas, caules e raízes (146).

O aroma e sabor associado às plantas é resultado da presença de voláteis, que, por conseguinte, contêm elevadas concentrações de terpenos e terpenóides, particularmente mono- e sesquiterpenos (111). Para que estes metabolitos sejam formados, os terpenos passam por reações de oxigenação e redução, isomerização e conjugação (146)(147).

A unidade estrutural dos terpenos é o isopreno e a classificação varia de acordo com o número de unidades de isopreno que constituem a molécula (115)(146). No Quadro 4.1. são apresentadas as classes de terpenos de acordo com o número de unidades estruturais e alguns exemplos de compostos pertencentes a cada uma delas. A variação no número de unidades afeta também a volatilidade destes compostos, isto é, quanto menos unidades de isopreno estiverem presentes, maior a sua volatilidade (146)(147).

Quadro 4.1. Classificação dos terpenos de acordo com o nº de unidades estruturais e respectivos exemplos (115)(146)

|                | Nº de unidades isopreno | Exemplos  |
|----------------|-------------------------|---|
| Hemiterpenos   | 1                       | Ácido isovalérico; ácido angélico                   |
| Monoterpenos   | 2                       | Mirceno; mentol; $\alpha$ -pineno; $\alpha$ -tujona |
| Sesquiterpenos | 3                       | Farnesol; $\alpha$ -Bisabolol; humuleno             |
| Diterpenos     | 4                       | Labda-7,13(16),14-triene                            |
| Triterpenos    | 6                       | Quassina  |
| Tetraterpenos  | 8                       | Luteína; licopeno                                   |

Alguns terpenos possuem ação anti-inflamatória (114), antifúngica, antimicrobiana, antiviral, antiparasitária e atuam na proteção da planta ao evitarem a sua ingestão por herbívoros (111)(146). Por estes motivos, são usados na indústria cosmética, alimentar, fitofarmacêutica e farmacêutica (146). A nível farmacêutico importa ressaltar a sua potencialidade no tratamento da psoríase (114).

#### 4.2.1. *Centella asiatica* L. Urb.

A espécie *Centella asiatica* pertence à família Apiaceae e pode ser encontrada na Índia, Paquistão, Madagáscar, África Equatorial, América Central e região tropical da Oceânia (148). É comumente utilizada na medicina tradicional em virtude dos seus benefícios, designadamente a ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante, neuroprotetora e cicatrizante (148)(149).

Os constituintes maioritários desta planta são os triterpenóides pentacíclicos, também designados por centeloides, que incluem ácido asiático, asiaticósido, ácido madecássico e madecassósido (8)(110)(149). Para além destes, contém ainda 0,1% de óleos essenciais, flavonoides, taninos e fito-esteróis (8)(148). O seu potencial no tratamento da psoríase reside na capacidade de redução dos processos inflamatórios responsáveis pela doença (148)(150). Mais precisamente, os extratos da planta inibem a síntese de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$  (149).

Sampson *et al.* (151) realizaram um ensaio *in vitro* com o objetivo de examinar a ação inibitória de *C. asiatica* no crescimento de queratinócitos. A sua ação foi comparada com a de *Psoralea corylifolia*, fonte natural de composto fenólico psoraleno, e também com o ditranol, um agente antipsoriático com ação já estabelecida, a partir da

determinação do IC<sub>50</sub> (concentração necessária para inibir um processo biológico em 50%) de cada um dos compostos sob uma linhagem de queratinócitos de crescimento rápido (151). O extrato aquoso de *C. asiatica* apresentou IC<sub>50</sub> muito superior (pior actividade) ao do *P. corylifolia*,  $209.9 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$  e  $18.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ , respetivamente. Esta diferença pode dever-se à ação inibitória de compostos fenólicos de *P. corylifolia*. A adição de polivinilpirrolidona (PVP) promoveu a remoção destes compostos e, na sua presença, o IC<sub>50</sub> de *P. corylifolia* foi de  $36,3 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$ . O facto deste valor ter quase duplicado sugere que o tratamento com PVP remove o psoraleno ou outros compostos que contribuem para a ação inibitória. Por outro lado, em resultado da adição de PVP a *C. asiatica*, obteve-se um valor IC<sub>50</sub> de  $238,0 \pm 2,5 \mu\text{g/ml}$ . A ausência de resposta tanto antes como após adição de PVP propõe que os compostos fenólicos não estão na origem da ação inibitória deste extrato, mas sim os triterpenóides asiaticósido e madecassósido. Para confirmar esta hipótese foram preparadas soluções de madecassósido, asiaticósido e ditranol com concentrações entre 50 nM – 5 mM, 100 nM – 10 mM e 0,33–170  $\mu\text{M}$ , respetivamente. Os valores IC<sub>50</sub> de madecassósido ( $8,4 \pm 0,1 \mu\text{g/ml}$ ) e asiaticósido ( $8,0 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ ) foram semelhantes entre eles e o valor IC<sub>50</sub> molar (cerca de 8  $\mu\text{M}$ ) apresentou uma magnitude semelhante ao de ditranol (cerca de 5,2  $\mu\text{M}$ ), o que comprova a eficácia dos terpenóides constituintes de *C. asiatica* enquanto agentes antipsoriáticos, em resultado da sua ação inibitória (151).

Um estudo *in vivo* realizado por OuYang *et al.* (150) teve como objetivo avaliar a eficácia da aplicação tópica de uma pomada de madecassósido (Figura 4.1) em lesões psoriáticas induzidas por imiquimod no dorso de ratos (150). Procedeu-se à divisão por grupos: grupo de controlo com pomada sem substância ativa (G1) grupo tratado com imiquimod (6,25 mg a 5%) e a pomada aplicada no controlo (G2), grupo tratado com ácido ursólico e ácido oleanólico (0,1 + 0,1 g) (G3) e, por fim, um grupo tratado com madecassósido (G4). Nos grupos G2, G3 e G4 foi aplicado imiquimod e após 6 horas os tratamentos referidos. A aplicação das formulações decorreu ao longo de 6 dias, ao fim dos quais se procedeu à análise histológica da espessura epidérmica, análise da inflamação cutânea com base no eritema e descamação e pesquisa dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (150). Os resultados demonstraram que tanto G3 como G4 reverteram a indução do espessamento epidérmico, mas G4 mostrou melhores resultados. Da mesma forma, G4 teve uma ação mais exacerbada na redução do eritema e descamação quando comparado com G3. Relativamente à ação sobre as citocinas, G4 mitigou a expressão de IL-17, IL-23 e IL-22, assim como o número de queratinócitos e

células Th17 (150). Sabendo que o eixo IL-17/IL-23 desempenha um papel fulcral na patogênese da doença, madecassósido demonstrou ser uma possível opção no tratamento das manifestações de psoríase (150).

#### 4.2.2. *Paeonia lactiflora* Pall.

A espécie *Paeonia lactiflora*, pertencente à família Ranunculaceae (152), é uma das plantas mais utilizadas na medicina tradicional chinesa em resultado de um espectro farmacológico alargado e reações adversas reduzidas (153).

O metabolito secundário maioritário é extraído das raízes da planta e designa-se por paeoniflorina (um derivado monoterpénico) (Figura 4.1) (152). Para além de ter ação antioxidante, antitrombótica, anticonvulsionante, analgésica, antitumoral, hepato- e cardioprotetora, exibe também efeito imunorregulador (153)(154).

Um ensaio realizado por Sun *et al.* (155) teve como objetivo analisar os efeitos terapêuticos e o mecanismo de ação da paeoniflorina através da administração intraperitoneal de 150 mg/kg por um período de 16 dias (155). Os resultados demonstraram redução da inflamação e espessura das lesões epidérmicas. Foi ainda observada redução da infiltração de neutrófilos e macrófagos, assim como das citocinas pró-inflamatórias por estes produzidas, nomeadamente, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23 e o TNF- $\alpha$ . Para além destas, houve também um decréscimo na síntese de citocinas associadas às células Th1/Th17, como é o caso do IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-21 e IL-22 (155).

Apesar dos resultados promissores na aplicação tópica deste composto, o mesmo não se verifica para outras vias de administração. Vários estudos têm demonstrado que a biodisponibilidade da paeoniflorina por via oral é reduzida, variando entre os 3 e 4% (153). Estes resultados devem-se à sua baixa lipofilicidade, que resulta numa capacidade de absorção reduzida, à degradação hidrolítica no trato gastrointestinal e à ocorrência de efluxo mediado pela glicoproteína-P (153)(156).

### 4.3. Alcaloides

Os alcaloides são um grupo diverso de compostos, cuja característica comum é a presença de pelo menos um átomo de azoto na sua estrutura (115)(111). Nas plantas, estes compostos regulam o seu crescimento e têm função protetora contra predadores.

Comparativamente a outras classes, a função protetora dos alcaloides contra microrganismos e herbívoros é a mais potente de todas (147).

Quanto à classificação, os alcaloides podem ser categorizados de duas formas distintas. A primeira é de acordo com a sua biogênese, onde se inserem os alcaloides verdadeiros, proto-alcaloides e pseudo-alcaloides (157). Os alcaloides verdadeiros apresentam o átomo de azoto inserido no anel heterocíclico enquanto nos proto-alcaloides isto não se verifica. Estes últimos compostos diferem dos pseudo-alcaloides porque são derivados de aminoácidos, enquanto os pseudo-alcaloides podem ter como precursores o acetato, a fenilalanina, que é um aminoácido, mas cujo átomo de azoto não faz parte da estrutura do alcaloide (157). Outro tipo de classificação tem por base a estrutura dos anéis, e inclui os seguintes grupos: alcaloides tropânicos, pirrolizidínicos, piperidínicos, quinolínicos, isoquinolínicos, indólicos, esteroides, imidazólicos e púricos (157).

A nível terapêutico são vastamente utilizados como agentes anestésicos, cardioprotetores e anti-inflamatórios (113)(115). Apresentam propriedades antifúngicas, antibacterianas, ação mutagénica e carcinogénica (115). Alguns dos alcaloides mais comuns e conhecidos são a morfina, nicotina, efedrina (113), vimblastina e cafeína (115). Contrariamente aos terpenóides, estes compostos são relativamente estáveis mas, geralmente, mais tóxicos (147).

#### 4.3.1. *Strobilanthes cusia* (Nees) Kuntze, *Polygonum tinctorium* Ait e *Isatis indigotica* Fort

Dos caules e folhas das espécies *S. cusia* (Nees) Kuntze (sin. *Baphicanthus cusia* (Nees) Bremek), *P. tinctorium* Ait e *I. indigotica* Fort é possível obter o pó de coloração azul, Indigo naturalis. No processo de extração do Indigo naturalis pode ser utilizada apenas uma espécie ou uma mistura das várias espécies mencionadas (110)(158).

A sua utilização desde a antiguidade começou apenas pelo seu efeito corante, sendo depois descoberta a sua eficácia farmacológica na redução de febre, ação anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana e imunorreguladora (158).

A indirubina (Figura 4.1) é uma das substâncias ativas deste extrato e demonstra eficácia no tratamento da psoríase (119). Este composto é obtido durante o processo de extração do Indigo que inicia, no método convencional, com os caules e folhas submersos em água durante 3 a 8 dias, até à decomposição. Nesta etapa ocorre hidrólise

de glicosídeos indólicos por poliglucosidases, o que constitui a fonte de fenóis indólicos. As folhas e caules são removidos e é adicionada cal hidratada (hidróxido de cálcio). O fenol indólico combina-se com oxigénio e forma um radical livre em ambiente alcalino. Alguns dos radicais podem condensar e formar Indigo enquanto outros continuam a sofrer processos de oxidação até formar cetonas indólicas que se combinam com os fenóis indólicos e originam indirubina (158).

A eficácia da indirubina foi primeiro demonstrada nos anos 80 e atualmente está associada ao facto de inibir a proliferação excessiva de queratinócitos, regulando a imunidade do organismo e reduzindo a inflamação (158).

A realização de um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo em 100 pacientes ao longo de 8 semanas demonstrou uma relação dose dependente da eficácia deste composto (159). Os resultados demonstraram que uma dose de 200 µg/g reduziu em 70% as lesões, enquanto uma dose de 50 µg/g exibiu uma redução de 50%. Neste estudo observaram-se ainda efeitos secundários como eritema local e infeções do trato respiratório superior, não sendo observadas reações severas (159). Biópsias realizadas antes do tratamento e após término do mesmo demonstraram a regularização da morfologia cutânea e redução de citocinas importantes na psoríase, nomeadamente, IL-17, comprovando assim a eficácia deste composto (159).

Um outro estudo realizado sob condições semelhantes, isto é, randomizado, duplo cego, controlado com placebo em 24 pacientes ao longo de 8 semanas foi efetuado de modo a avaliar a eficácia da aplicação tópica de Indigo naturalis na psoríase em placas (160). Os resultados mostraram uma redução de 75% das lesões em 56,3% dos pacientes tratados, comparativamente ao grupo placebo (0%) (160). Um exemplo destes resultados pode ser observado na Figura 4.2, que demonstra a redução substancial das manifestações psoriáticas. Após realização de uma biópsia, observou-se desregulação da produção de IL-17 (160).



Figura 4.2. Lesão apresentada por paciente na semana anterior ao tratamento (esquerda) e na semana 8, após finalizar o tratamento com *Indigo naturalis* (direita). Adaptado de (158).

#### 4.3.2. *Berberis aquifolium* Pursh

A espécie *Berberis aquifolium* Pursh (sin. *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.) é uma espécie nativa da América do norte (8)(110) e pertence à família Berberidaceae (8). Tem utilidade em quadros de eczema, dispepsia, erupções cutâneas e possui ação antibacteriana, anticancerígena e anti psoriática (136). Os seus efeitos terapêuticos devem-se essencialmente à sua composição rica em alcaloides como berberina, beramina e oxicanina, que podem ser extraídos das raízes e caule da planta (8)(161).

A berberina demonstrou exercer efeitos anti-inflamatórios através de diferentes mecanismos, nomeadamente declínio da infiltração das células T nas lesões e inibição das interleucinas IL-8. O impedimento do crescimento celular ocorre por intercalação da berberina com o DNA, prevenindo a sua replicação e proliferação celular (8).

De modo a estudar a eficácia deste composto e determinar qual a formulação com melhores resultados, isto é, o gel convencional ou o gel nano-vesicular de berberina, Nimisha *et al.* (162) desenvolveram nano-vesículas de berberina incorporadas num gel e avaliaram a sua eficácia anti-psoriática e anti-inflamatória (162). Foram preparadas 12 formulações de vesículas de berberina (10 mg) com diferentes proporções de *edge activators* e fosfaditilcolina (um fosfolípido). Com base na avaliação de parâmetros como tamanho da partícula, capacidade de aprisionamento e percentagem de libertação do fármaco foram selecionadas as quatro formulações com maior potencial. Estas foram incorporadas em géis e foram avaliados parâmetros como pH, viscosidade, conteúdo de fármaco e capacidade de libertação do mesmo. O gel que exibiu maior conteúdo de fármaco (94,34%) e maior capacidade de libertação (até 24 h) foi selecionado para realização do estudo *in vivo* (162). O desenho experimental envolveu 4 grupos, o G1 correspondente ao controlo (50 mg de vaselina), G2 correspondente ao tratamento com imiquimod e gel nano-vesicular (50 mg), G3 relativo ao tratamento com imiquimod e

gel convencional com 2% de berberina (50 mg) e G4 referente ao grupo tratado apenas com imiquimod. As lesões psoriáticas foram induzidas na região dorsal de ratos através da aplicação tópica de 50 mg de creme de imiquimod nos grupos G2, G3 e G4. Ao fim de 12 dias foi feita a análise histológica e serológica. Os resultados mostraram que G2 causou maior redução da espessura epidérmica quando comparado com G3. A atividade anti-inflamatória foi medida pela percentagem de inibição do edema e os resultados mostraram que esta inibição foi de 33,5 e 55,76% em G3 e G2, respetivamente. Em nenhum dos grupos se registou irritação significativa, pelo que se conclui que ambas as formulações são seguras para administração tópica. Este estudo comprova a eficácia da berberina no tratamento da psoríase em ambas as formulações, no entanto, é também perceptível que a formulação administrada tem influência na eficácia do tratamento (162).

Vários estudos têm demonstrado a eficácia desta espécie e, no que toca a efeitos adversos, estes são reportados em número reduzido e limitam-se apenas a sinais de desconforto cutâneo como ardor e prurido ligeiros. Apesar disto, a maioria dos pacientes relata boa tolerância ao tratamento (161).

#### 4.3.3. *Colchicum autumnale* L.

Os benefícios da planta *Colchicum autumnale* L. estão descritos desde há muito tempo, sendo que os primeiros relatos acerca da sua ação farmacológica remontam ao ano 1500 a.C., constando no papiro de Ebers os benefícios resultantes da sua aplicação na dor articular e edema (163)(164).

Das flores, sementes e rebentos desta planta pode ser extraído o alcaloide colquicina. Este é o composto mais abundante e também mais relevante em termos terapêuticos (164), nomeadamente no tratamento de doenças inflamatórias como gota, doença reumatoide (165), febre mediterrânica familiar, doença de Behçet, pericardite, síndrome de Wells e sarcoidose (166).

A colquicina apresenta diversos mecanismos de ação, designadamente ação sobre os microtúbulos, neutrófilos e macrófagos, ação anti-fibrótica, anti-inflamatória e imunossupressora (163)(166). Como consequência da despolarização dos microtúbulos, ocorre inibição da proliferação celular, processos de quimiotaxia, adesão, mobilização, transdução de sinal, expressão génica e secreção de neutrófilos (165)(166). Para além disto, a despolarização resulta na supressão da expressão do recetor IL-2 em linfócitos T

ativados e de desregulação a expressão das MAC, assim como redução da secreção de IL-1 $\beta$ . Esta última citocina é importante na promoção da libertação de outras citocinas como o TNF- $\alpha$  e IL-6 e, portanto, vai ocorrer um bloqueio dos componentes vitais na patogénese das doenças auto inflamatórias, como é o caso da psoríase, resultando num efeito imunossupressor (163)(166).

Um *case report* japonês publicado no International Journal of Dermatology relatou o caso de dois pacientes com psoríase pustulosa generalizada tratados com anticorpos monoclonais, um com secukinumab (anti IL-17) e outro com guselkumab (anti IL-23), em que após uma fase inicial de melhorias nas lesões ocorriam recidivas (167). Em ambos os casos se procedeu à administração concomitante de uma dose oral diária de 1,5 mg de colquicina (Figura 4.1.) com a terapêutica previamente instituída. Isto prolongou-se por 20 semanas no caso do paciente que tomava secukinumab e 16 semanas no caso do paciente que tomava guselkumab. No final destes períodos, ambos apresentavam boa resposta clínica, com desaparecimento quase total das lesões e sem reações adversas a apontar (167).

Apesar do potencial e resultados positivos observados, podem ocorrer efeitos adversos a nível gastrointestinal como náuseas, vômitos e diarreia. Outras reações menos comuns incluem lesão muscular, mielossupressão, arritmias e insuficiência renal, no entanto, estes últimos estão apenas associados a circunstâncias de sobredosagem (163)(165). De acordo com estas evidências e, uma vez que este metabolito é substrato do CYP3A4, a sua utilização está contra-indicada em pacientes que tomem concomitantemente outros metabolitos do CYP3A4, especialmente se tiverem a função renal, hepática, cardíaca ou gastrointestinal lesada, de modo a evitar potenciação da toxicidade (163).

#### 4.3.4. Género *Capsicum*

As plantas do género *Capsicum* pertencem à família Solanaceae (8) e incluem as espécies *Capsicum annuum*, *Capsicum frutescens* e *Capsicum chinense* (168). Estas plantas, comumente designadas por malaguetas, são utilizadas como especiarias, mas exibem também efeitos terapêuticos em distúrbios metabólicos, doenças cardiovasculares, gestão da obesidade, diabetes, cancro, disfunções do trato urinário e condições dermatológicas. Possuem ainda ação analgésica, anti-prurido, anti-inflamatória, anti-oxidante, anti-apoptótica e neuroprotetora (168). Estes benefícios

surtem em resultado de uma composição rica no alcaloide capsaicina (119)(169). Este composto tem interesse no tratamento da psoríase, uma vez que atua bloqueando o TNF- $\alpha$  e também sobre a substância P (168).

Como descrito no processo da patogénese, podem ser observados níveis aumentados do neurotransmissor substância P em lesões psoriáticas, responsável pela indução de processos inflamatórios. A capsaicina (Figura 4.1) tem efeito depletor sobre esta substância, o que vai resultar na redução da inflamação e proliferação de queratinócitos (8)(170).

A eficácia da capsaicina foi observada num estudo realizado por Chan *et al.* (171) onde se pretendia avaliar os efeitos terapêuticos deste composto em lesões psoriáticas induzidas por imiquimod em orelhas de ratos (171). O estudo envolvia a presença de um grupo de controlo, um grupo tratado com imiquimod, um grupo tratado apenas com capsaicina e finalmente um grupo tratado com imiquimod e capsaicina. Após a aplicação tópica de um creme de capsaicina a 0,1% durante 8 dias consecutivos procedeu-se à análise dos resultados (171). Foi possível observar que no grupo tratado com imiquimod e capsaicina ocorreu redução da inflamação, o que se refletiu na atenuação do eritema, descamação e espessura, contrariamente ao exibido pelo grupo tratado com imiquimod. (171).

Relativamente aos efeitos secundários, está relatado que a aplicação tópica de capsaicina em doses mais altas pode causar sintomas transitórios como prurido, vermelhidão, ardor (169), pápulas e aumento da pressão arterial imediatamente após a sua aplicação (168). Estas reações podem representar entraves na aplicação da capsaicina enquanto terapêutica, pelo que o desenvolvimento de um sistema de libertação ideal poderá constituir uma alternativa com resultados ainda mais favoráveis (170). Estudos realizados neste sentido demonstraram que a utilização de géis em sistemas vesiculares (como lipossomas) causava irritação mínima ou nula quando comparados com os géis convencionais (170).

No que diz respeito à estabilidade e absorção da capsaicina, Agrawal *et al.* (172) preparou soluções deste composto em nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e transportadores lipídicos nano-estruturados (TLNE) (172). As NLS têm na sua base estrutural material lipídico sólido estabilizado por tensioativos. Os TLNE são constituídos por lípidos líquidos e sólidos e constituem um avanço em relação às NLS, uma vez que são desenhados para contornar problemas relacionados com a perda de fármaco que ocorrem nas NLS, aumentando assim a sua estabilidade. Outra vantagem

reside no facto de, após a administração de TLNE, ocorrer a formação de uma membrana que impede a perda de água pela epiderme resultando numa maior hidratação, o que tem particular interesse no tratamento da psoríase (114). Os nano-transportadores foram preparados pelo método de difusão de solvente onde se tentou incorporar 100 mg de capsaicina. Foi avaliada a capacidade de aprisionamento de fármaco, o tamanho das partículas e a capacidade de penetração e retenção cutânea (172). Os ensaios *in vivo* foram efetuados no dorso de ratos através da administração tópica de NLS e TLNE de capsaicina 1%. De modo a comparar a eficácia de permeação e retenção, foi também preparada e administrada uma solução de capsaicina convencional (0,6 mg/ml). Os resultados mostraram que, comparativamente à solução genérica de capsaicina, estas estruturas demonstraram melhor desempenho em termos de permeação e retenção no estrato córneo. Apesar de ambas serem transportadores eficazes, os TLNE apresentam melhores resultados em consequência de um menor tamanho de partícula, maior eficácia de aprisionamento de fármaco, maior permeabilidade e retenção cutânea e também maior efeito oclusivo que resulta numa hidratação aumentada (172).

#### **4.4. Outros**

Os hidratos de carbono são produtos resultantes da fotossíntese e o ponto de partida para outros fitoconstituintes. Apesar de serem metabolitos primários, estão incorporados em vários metabolitos secundários por ligações de glicosilação (115). Para além das suas funções biológicas e estruturais nas plantas, alguns hidratos de carbono exibem ação farmacológica sob a forma de mucilagens. As mucilagens são materiais viscosos com ação protetora, uma vez que aumentam a espessura das membranas das plantas e servem ainda como reservatórios de água (173). No organismo humano, atuam como agentes demulcentes ou emolientes quando colocadas em contacto com membranas mucosas ou pele (115).

##### *4.4.1. Aloe vera*

A planta *Aloe vera* pertence à família Liliaceae, é utilizada desde a antiguidade em várias patologias (10)(121). A polpa obtida das suas folhas é composta maioritariamente por água e apenas uma pequena percentagem corresponde a outros compostos como

hidratos de carbono ou polissacáridos, vitaminas, compostos fenólicos e ácidos orgânicos (8)(174). A sua composição garante efeitos terapêuticos como redução do prurido, ação anti-tumoral, imunomoduladora, anti-oxidante, anti-fúngica, cicatrizante, hidratante (estes dois últimos por intermédio do aumento da atividade do colagénio) e, por fim, ação anti-inflamatória (10)(8).

Em quadros de psoríase, *Aloe vera* é administrado topicamente, levando à descamação das placas, em resultado da ação queratolítica dos seus constituintes (136).

Estudos demonstraram que compostos como os polissacáridos desta espécie têm ação sobre as citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-12, numa relação dose dependente, o que se traduz numa diminuição da proliferação dos queratinócitos e, consequentemente, da extensão das lesões (175).

Divya *et al.* (176) a fim de criar diferentes formulações para aplicação tópica de *Aloe vera*, desenvolveu nanogéis de aloé-emodina (uma antraquinona) e acitretina (retinoide utilizado no tratamento da psoríase) (176). Foram preparados 3 nanogéis, o nanogel de chitina, nanogel de aloé-emodina (2,5 mg/ml) e nanogel de acitretina (1 mg/5ml) e foi realizada uma análise *ex vivo* (em pele suína) da retenção cutânea, que revelou acumulação dos nanogéis na epiderme. Isto sugeriu a possibilidade de as substâncias atingirem a circulação sistémica, no entanto, um ensaio de hemocompatibilidade revelou não haver risco de hemólise ou coagulação nesta eventualidade. Os estudos *in vivo* foram executados na cauda de ratos ao longo de 30 dias. Os animais foram divididos em seis grupos: controlo, nanogel de chitina (veículo), nanogel de aloé-emodina, nanogel de acitretina, nanogel de acitretina + aloé-emodina e tacrolimus (176). Após os 30 dias, os autores avaliaram as alterações a nível da espessura epidérmica e indução da ortoqueratose e verificaram que os nanogéis de aloé-emodina e acitretina provocaram ortoqueratose, assim como uma redução da espessura epidérmica na ordem dos 56 e 69%, respetivamente. A combinação dos dois compostos revelou efeitos ainda mais proeminentes, não sendo observadas nenhuma manifestações características de psoríase, e registando-se uma redução da espessura epidérmica em 86%. Este valor pode ser equiparado ao valor resultante da aplicação de tacrolimus, que foi de 87%. Sucintamente, o estudo revelou que, apesar destes compostos apresentarem benefícios isoladamente, quando administrados concomitante exibem resultados promissores, o que sugere o potencial da utilização conjunta no tratamento da psoríase (176).

## **5. Papel do farmacêutico na gestão da doença**

Ao longo das últimas décadas, o papel do farmacêutico sofreu grandes evoluções, deixando para trás a função redutora de dispensador de medicamentos, e evoluindo para uma noção de profissional cujo foco é a prestação de cuidados centrados no doente (177).

O cuidado focado no doente impõe a cooperação com outros profissionais de saúde, de modo a garantir que a terapêutica instituída tem os melhores resultados possíveis e cria a necessidade de monitorização da terapêutica e educação em saúde para o utente. Esta última constitui a área em que o farmacêutico pode exercer um maior impacto, em resultado da prestação de informações importantes relativas à patologia, como fatores de risco modificáveis, e informações relativas à terapêutica, nomeadamente acerca de posologia, via de administração, reações adversas comuns ou pouco comuns e estratégias de gestão dos efeitos adversos. Aliado a este potencial, está o facto de o farmacêutico ser um dos profissionais de saúde mais acessíveis por parte dos pacientes, o que constitui uma vantagem (178).

No que toca à utilização de compostos naturais no tratamento da psoríase, os pacientes podem recorrer à utilização de suplementos alimentares, produtos estes que são de venda livre e estão, grande parte das vezes, associados a situações de automedicação. Por esta razão é de ressaltar o papel do farmacêutico na gestão da informação a transmitir ao doente, nomeadamente possíveis interações com medicação concomitante e/ou alimentos, assim como expectativas a ter em relação à sua utilização (179).

## **6. Considerações finais**

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, que está por vezes associada a outras patologias e, conseqüentemente, associada a um grande impacto no bem-estar dos doentes.

A escolha da terapêutica deve ter em conta fatores como a severidade da doença, segurança dos agentes, acessibilidade ao tratamento e se os objetivos do paciente estão alinhados com o regime proposto. Atualmente as opções terapêuticas para o tratamento da psoríase incluem agentes tópicos e agentes sistêmicos, onde se incluem os agentes biológicos e não biológicos.

Avanços na compreensão da patogênese permitiram o desenvolvimento de novas terapêuticas como os medicamentos biológicos. Estes compostos apresentam uma elevada eficácia, no entanto, associados à sua utilização estão inúmeros efeitos adversos, que fazem com que a sua utilização a longo prazo possa ficar comprometida, ou que não possam ser utilizados por pacientes cujo organismo já se encontra debilitado. Para além disso, estes agentes constituem uma alternativa terapêutica dispendiosa para os sistemas de saúde, em resultado de um custo elevado e da necessidade de múltiplas administrações.

A utilização de produtos naturais é, de momento, alvo de interesse no tratamento da psoríase em resultado do seu potencial como alternativas terapêuticas ou como compostos que possam ser utilizados sinergicamente com as terapêuticas já reconhecidas. Aliados à sua eficácia terapêutica, estão também, nalguns casos, os efeitos adversos reduzidos.

Como já observado, existem inúmeras espécies com elevado potencial terapêutico, no entanto, é ainda necessária a padronização dos extratos de plantas de interesse em termos quantitativos e qualitativos e também em termos da possível toxicidade. Além disso, é indispensável a realização de estudos com maior número de participantes de forma a uniformizar a informação já obtida e compreender quais as opções mais adequadas em termos de posologia e via de administração.

## 7. Referências bibliográficas

1. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>.
2. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D, et al. The global, regional, and national burden of psoriasis: Results and insights from the global burden of disease 2019 study. *Front Med.* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743180>.
3. Renton C. Late-onset psoriasis: Diagnosis, assessment and management. *Br J Community Nurs.* 2018;23(2):58–63. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2018.23.2.58>.
4. Carrascosa J-M. New treatments in psoriasis. *Med Clínica (English Ed.* 2017;149(4):157–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2017.07.006>.
5. Afonina IS, Van Nuffel E, Beyaert R. Immune responses and therapeutic options in psoriasis. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(6):2709–27. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03726-1>.
6. Yan B-X, Chen X-Y, Ye L-R, Chen J-Q, Zheng M, Man X-Y. Cutaneous and systemic psoriasis: Classifications and classification for the distinction. *Front Med.* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.649408>.
7. Herman A, Herman AP. Topically used herbal products for the treatment of psoriasis - Mechanism of action, drug delivery, clinical studies. *Planta Med.* 2016;82(17):1447–55. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115177>.
8. Dabholkar N, Rapalli VK, Singhvi G. Potential herbal constituents for psoriasis treatment as protective and effective therapy. *Phyther Res.* 2021;35(5):2429–44. <https://doi.org/10.1002/ptr.6973>.
9. Zhang J, Yu Q, Peng L, Lin W, Qin Y, He Y, et al. Chinese herbal medicine for psoriasis: Protocol for an overview of systematic reviews. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(39). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022400>.
10. Maleš Ž, Drvar DL, Duka I, Žužul K. Application of medicinal plants in several dermatovenerological entities. *Acta Pharm.* 2019;69(4):525–31. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0045>.
11. Huang TH, Lin CF, Alalaiwe A, Yang SC, Fang JY. Apoptotic or antiproliferative activity of natural products against keratinocytes for the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10). <https://doi.org/10.3390/ijms20102558>.
12. Kaufman BP, Alexis AF. Psoriasis in skin of color: Insights into the epidemiology, clinical presentation, genetics, quality-of-life impact, and treatment of psoriasis in non-white racial/ethnic groups. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):405–23. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0332-7>.
13. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ.* 2020;369. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>.
14. Atlas GP. Prevalence data. [cited 2022 Apr 11]. <https://www.globalpsoriasisatlas.org/en/statistics/prevalence-data>.
15. Iskandar IYK, Parisi R, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):243–58. <https://doi.org/10.1111/bjd.19169>.

16. World Health Organization. Global report on psoriasis. World Heal Organ. 2016; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>.
17. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2020;182(4):840–8. <https://doi.org/10.1111/bjd.18245>.
18. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):11–27. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0539-8>.
19. de Alcantara CC, Reiche EMV, Simão ANC. Cytokines in psoriasis. *Adv Clin Chem.* 2021;100:171–204. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.04.004>.
20. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol.* 2021;48(6):722–31. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15913>.
21. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31(10):1616–26. <https://doi.org/10.1111/jdv.14433>.
22. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardio-metabolic comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00117>.
23. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current developments in the immunology of psoriasis. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):97–110.
24. Pancar Yuksel E, Durmus D, Sarisoy G. Perceived stress, life events, fatigue and temperament in patients with psoriasis. *J Int Med Res.* 2019;47(9):4284–91. <https://doi.org/10.1177/0300060519862658>.
25. Dopytalska K, Ciecchanowicz P, Wiszniewski K, Szymańska E, Walecka I. The role of epigenetic factors in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17). <https://doi.org/10.3390/ijms22179294>.
26. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli MC, Falco A, Balato A, et al. Environmental risk factors in psoriasis: The point of view of the nutritionist. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph13070743>.
27. Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology.* 2017;232(6):633–9. <https://doi.org/10.1159/000455840>.
28. Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, Lynde C. The relationship of obesity with the severity of psoriasis: A systematic review. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(5):450–6. <https://doi.org/10.1177/1203475415586332>.
29. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
30. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(3):335–42. <https://doi.org/10.26444/aaem/112107>.
31. El-Boghdady NA, Ismail MF, Abd-Alhameed MF, Ahmed AS, Ahmed HH. Bidirectional association between psoriasis and obesity: Benefits and risks. *J Interf Cytokine Res.* 2018;38(1):12–9. <https://doi.org/10.1089/jir.2017.0105>.
32. Zwain A, Aldiwani M, Taqi H. The association between psoriasis and cardiovascular diseases. *Eur Cardiol Rev.* 2021;16. <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.15.R2>.

33. Woźniak E, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Psychological stress, mast cells, and psoriasis- there any relationship? *Int J Mol Sci.* 2021;22(24). <https://doi.org/10.3390/ijms222413252>.
34. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol.* 2018;57(10):1165–72. <https://doi.org/10.1111/ijd.14032>.
35. Tampa M, Sarbu M-I, Mitran M-I, Mitran C-I, Matei C, Georgescu S-R. The pathophysiological mechanisms and the quest for biomarkers in psoriasis, a stress-related skin disease. *Dis Markers.* 2018; <https://doi.org/10.1155/2018/5823684>.
36. Torales J, Echeverría C, Barrios I, García O, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, et al. Psychodermatological mechanisms of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(6). <https://doi.org/10.1111/dth.13827>.
37. Connor CJ, Liu V, Fiedorowicz JG. Exploring the physiological link between psoriasis and mood disorders. *Dermatol Res Pract.* 2015; <https://doi.org/10.1155/2015/409637>.
38. Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):1–9. <https://doi.org/10.3390/ijms18122526>.
39. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33(1):1–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2014.09.001>.
40. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci.* 2020;99(1):2–8. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.05.008>.
41. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):54–64. <https://doi.org/10.2340/00015555-3384>.
42. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol.* 2015;64(2):313–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2014.12.014>
43. Chen L, Tsai T -F. HLA -Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018 Apr 2;178(4):854–62. <https://doi.org/10.1111/bjd.16083>.
44. Moretta L, Moretta A. Killer immunoglobulin-like receptors. *Curr Opin Immunol.* 2004;16(5):626–33. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2004.07.010>.
45. Mak RKH, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Dec;100(2):2–13. [https://doi.org/10.1016/s0001-7310\(09\)73372-1](https://doi.org/10.1016/s0001-7310(09)73372-1).
46. Bonifacio KM, Kunjravia N, Krueger JG F-DJ. Cutaneous expression of a disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in psoriasis goes beyond melanocytes. *Physiol Behav.* 2016;3(3). <https://doi.org/10.4172/2376-0427.1000244>.
47. Ahad T, Agius E. The Koebner phenomenon. *Br J Hosp Med.* 2015;76(11):170–2. <https://doi.org/10.12968/hmed.2015.76.11.C170>.
48. Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: Evidences and mechanisms. *Biosci Rep.* 2019;39(12):1–12. Ji, Y. Z., & Liu, S. R. (2019). Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Bioscience reports*, 39(12). <https://doi.org/10.1042/BSR20193266>.
49. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner phenomenon: Role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol.*

- 2008;172(4):961–71. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070710>.
50. Marek-Jozefowicz L, Czajkowski R, Borkowska A, Nedoszytko B, Żmijewski MA, Cabała WJ, et al. The brain–skin axis in psoriasis—psychological, psychiatric, hormonal, and dermatological aspects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2). <https://doi.org/10.3390/ijms23020669>.
  51. Passeron T, Krutmann J, Andersen ML, Katta R, Zouboulis CC. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(S4):4–25. <https://doi.org/10.1111/jdv.16614>.
  52. Hart PH, Norval M, Byrne SN, Rhodes LE. Exposure to ultraviolet radiation in the modulation of human diseases. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2019;14:55–81. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012809>.
  53. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(4):415–23. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.199579>.
  54. Ali A, Khan H, Bahadar R, Riaz A, Asad MHH Bin. The impact of airborne pollution and exposure to solar ultraviolet radiation on skin: mechanistic and physiological insight. *Environ Sci Pollut Res.* 2020;27(23):28730–6. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09280-4>.
  55. Teng Y, Xie W, Tao X, Liu N, Yu Y, Huang Y, et al. Infection-provoked psoriasis: Induced or aggravated (Review). *Exp Ther Med.* 2021;21(6):1–9. Teng, Y., Xie, W., Tao, X., Liu, N., Yu, Y., Huang, Y., Xu, D., & Fan, Y. (2021). Infection-provoked psoriasis: Induced or aggravated (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 21(6), 567. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9999>.
  56. Rademaker M, Agnew K, Anagnostou N, Andrews M, Armour K, Baker C, et al. Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *Australas J Dermatol.* 2019;60(2):91–8. <https://doi.org/10.1111/ajd.12895>.
  57. Carmona-Cruz S, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M. The human skin microbiome in selected cutaneous diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834135>.
  58. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial dysbiosis and translocation in psoriasis vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00007>.
  59. Potgieter M, Bester J, Kell DB, Pretorius E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol Rev.* 2015;39(4):567–91. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv013>.
  60. Huang TH, Lin CF, Alalaiwe A, Yang SC, Fang JY. Apoptotic or antiproliferative activity of natural products against keratinocytes for the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10). <https://doi.org/10.3390/ijms20102558>.
  61. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis Targets Ther.* 2017;7:87–94. <https://doi.org/10.2147/PTT.S126727>.
  62. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):606–15. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.08.015>.
  63. Afshar M, Martinez AD, Gallo RL, Hata TR. Induction and exacerbation of psoriasis with Interferon-alpha therapy for hepatitis C: A review and analysis of 36 cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013 Jun;27(6):771–8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04582.x>.

64. Whan B K, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Nord Congr Dermatology Venereol*. 2019;63(4):278–85.
65. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7).
66. Sarac G, Tulay Koca T, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul*. 2016;3(1):79–82. Sarac, G., Koca, T. T., & Baglan, T. (2016). A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern clinics of Istanbul*, 3(1), 79–82. <https://doi.org/10.14744/nci.2016.16023>.
67. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: A review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>.
68. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and diagnosis. 2018;1–16. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-90107-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-90107-7_1).
69. Weinberg JM, Lebwohl M, editors. *Advances in psoriasis: A multisystemic guide*. Springer London; 2014. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4432-8>.
70. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: A brief overview. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2021;21(3):170–3. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0257>.
71. DermNet. Psoriasis. <https://dermnetnz.org/topics/psoriasis>.
72. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):490–5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.008>.
73. Mansouri B, Benjegerdes K, Hyde K, Kivelevitch D. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis Targets Ther*. 2016 Sep;6:131–44. <https://doi.org/10.2147/PTT.S98954>.
74. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(10):1645–51. <https://doi.org/10.1111/jdv.14949>.
75. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957–70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505557>.
76. Stober C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(2):101694. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101694>.
77. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Northfield Il)*. 2017 Feb 1;17(1):65–70. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-65>.
78. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patrì A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1893–901. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3295-9>.
79. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):92–101. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.089>.
80. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2019;8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19144.1>.
81. DermNet. Psoriatic arthritis. <https://dermnetnz.org/topics/psoriatic-arthritis>.
82. Lebwohl M. Psoriasis. *Ann Intern Med*. 2018;168(7):49–64. <https://doi.org/10.7326/AITC201804030>.

83. Abdul A, Al-Janabi HS. Dermatophytosis: Causes, clinical features, signs and treatment. *J Symptoms Signs*. 2014;3:200–3. <https://www.researchgate.net/publication/264553316>.
84. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(1):13–24. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.004>.
85. Filotico R, Mastrandrea V. Cutaneous lupus erythematosus: Clinico-pathologic correlation. *G Ital di Dermatologia e Venereol*. 2018;153(2):216–29. <https://doi.org/10.23736/s0392-0488.18.05929-1>.
86. Chin LD, Parvinnejad N, Haber RM. Pityriasis in dermatology: an updated review. *Int J Dermatol*. 2021;60(2):141–58. <https://doi.org/10.1111/ijd.15097>.
87. Gupta AK, Lyons DCA. Pityriasis versicolor: An update on pharmacological treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1707–13. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.931373>.
88. Bond SM, Blain MLM. Diagnosis and treatment of secondary syphilis in women. *J Midwifery Women's Heal*. 2021;66(3):372–9. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13241>.
89. Nobles T, Miller RA. Intertrigo. StatPearls Publishing. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531489/>.
90. Groves JB, Nassereddin A, Freeman AM. Erythrasma. StatPearls Publishing. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513352/>.
91. Engin B, Kutlubay Z, Çelik U, Serdaroğlu S, Tüzün Y. Hailey-Hailey disease: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol*. 2015;33(4):452–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.04.006>.
92. Ben Lagha I, Ashack K, Khachemoune A. Hailey–Hailey disease: An update review with a focus on treatment data. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):49–68. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00477-z>.
93. Majmundar VD, Baxi K. Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris. StatPearls. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562318/>.
94. Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol*. 2013 Jun;168(6):1155–66. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12219>.
95. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J Dermatol*. 2016;43(3):242–51. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13243>.
96. Wang D, Chong VCL, Chong WS, Oon HH. A review on pityriasis rubra pilaris. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):377–90. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0338-1>.
97. Peterson E, Weed J, Lo Sicco K, Latkowski JA. Cutaneous T cell lymphoma: A difficult diagnosis demystified. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):455–69. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.007>.
98. Sussman M, Napodano A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. Pustular psoriasis and acute generalized exanthematous pustulosis. *Med*. 2021;57(10):1–12. Sussman, M., Napodano, A., Huang, S., Are, A., Hsu, S., & Motaparathi, K. (2021). Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(10), 1004. <https://doi.org/10.3390/medicina57101004>.
99. Vallejo-Yagüe E, Martinez-De la Torre A, Mohamad OS, Sabu S, Burden AM. Drug triggers and clinic of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature case series of 297 patients. *J Clin Med*. 2022;11(2). <https://doi.org/10.3390/jcm11020397>.

100. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and treatment: Past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(2). <https://doi.org/10.3390/jcm11020397>.
101. Feldman SR. Treatment of psoriasis in adults. UpToDate. 2021; <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults>.
102. Alinia H, Moradi Tuchayi S, Smith JA, Richardson IM, Bahrami N, Jaros SC, et al. Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence monitoring. *Br J Dermatol.* 2017 Mar;176(3):759–64. <https://doi.org/10.1111/bjd.15085>.
103. Torsekar R, Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(4):235–45. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.209622>.
104. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45(3):287–92. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14213>.
105. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018;33(1):173–80. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2360-1>.
106. Torres T, Henrique M, Oliveira H, Rodrigues M, Ferreira P, Morais P, et al. Abordagem do doente com psoríase pela medicina geral e familiar: Algoritmo de referência e gestão partilhada com a dermatologia. *Acta Med Port.* 2021;34(10):682. <https://doi.org/10.20344/amp.13159>.
107. Kamata M, Tada Y. Efficacy and safety of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis and their impact on comorbidities: A literature review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms21051690>.
108. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45(3):279–86. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14096>.
109. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11). <https://doi.org/10.3390/ijms18112297>.
110. Hoffmann J, Gendrisch F, Schempp CM, Wölfle U. New herbal biomedicines for the topical treatment of dermatological disorders. *Biomedicines.* 2020;8(2). <https://doi.org/10.3390/biomedicines8020027>.
111. Sen T, Samanta SK. Medicinal plants, human health and biodiversity: A broad review. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2014;147:59–110. [https://doi.org/10.1007/10\\_2014\\_273](https://doi.org/10.1007/10_2014_273).
112. Zaid NAM, Sekar M, Bonam SR, Gan SH, Lum PT, Begum MY, et al. Promising natural products in new drug design, development, and therapy for skin disorders: An overview of scientific evidence and understanding their mechanism of action. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16(July 2021):23–66. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S326332>.
113. Heinrich M, Mah J, Amirkia V. Alkaloids used as medicines: Structural phytochemistry meets biodiversity—An update and forward look. *Molecules.* 2021;26(7):1–18. Heinrich, M., Mah, J., & Amirkia, V. (2021). Alkaloids Used as Medicines: Structural Phytochemistry Meets Biodiversity-An Update and Forward Look. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(7), 1836. <https://doi.org/10.3390/molecules26071836>.
114. Xie J, Huang S, Huang H, Deng X, Yue P, Lin J, et al. Advances in the application of natural products and the novel drug delivery systems for psoriasis. *Front Pharmacol.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644952>.
115. A. Hussein R, A. El-Anssary A. Plants secondary metabolites: The key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants. In: *Herbal Medicine.* IntechOpen; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76139>.

116. Yoon CH, Chung SJ, Lee SW, Park YB, Lee SK, Park MC. Gallic acid, a natural polyphenolic acid, induces apoptosis and inhibits proinflammatory gene expressions in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Jt Bone Spine*. 2013;80(3):274–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.08.010>.
117. Tsimogiannis D, Oreopoulou V. Classification of phenolic compounds in plants. *Polyphenols in Plants*. 2019;263–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813768-0.00026-8>.
118. Singla RK, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M, Ameen SM, et al. Natural polyphenols: Chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *J AOAC Int*. 2019;102(5):1397–400. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.19-0133>.
119. Xie J, Huang S, Huang H, Deng X, Yue P, Lin J, et al. Advances in the application of natural products and the novel drug delivery systems for psoriasis. *Front Pharmacol*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644952>.
120. Zakaryan H, Arabyan E, Oo A, Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Arch Virol*. 2017;162(9):2539–51. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>.
121. Gabr SA. Phytotherapy and psoriasis: Complementary and alternative medications. *World J Dermatology*. 2014;3(4):86. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>.
122. Hwang KW, Son D, Jo HW, Kim CH, Seong KC, Moon JK. Levels of curcuminoid and essential oil compositions in turmeric (*Curcuma longa* L.) grown in Korea. *Appl Biol Chem*. 2016;59(2):209–15. <https://doi.org/10.1007/s13765-016-0156-9>.
123. Vollono L, Falconi M, Gaziano R, Iacovelli F, Dika E, Terracciano C, et al. Potential of curcumin in skin disorders. *Nutrients*. 2019;11(9). <https://doi.org/10.3390/nu11092169>.
124. Alesci A, Lauriano ER, Fumia A, Irrera N, Mastrantonio E, Vaccaro M, et al. Relationship between immune cells, depression, stress, and psoriasis: could the use of natural products be helpful? *Molecules*. 2022;27(6). <https://doi.org/10.3390/molecules27061953>.
125. Kang D, Li B, Luo L, Jiang W, Lu Q, Rong M, et al. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie*. 2016;123:73–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2016.01.013>.
126. Sun J, Zhao Y, Hu J. Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1beta and IL-6 production in mice. *PLoS One*. 2013;8(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067078>.
127. Boscarior R, Caetano ÉA, Grotto D, Rosa-Castro RM, Junior JMO, Vila MMDC, et al. Transdermal permeation assays of curcumin Aaded by CAGE-IL: In vivo control of psoriasis. *Pharmaceutics*. 2022;14(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040779>.
128. Bahraini P, Rajabi M, Mansouri P, Sarafian G, Chalangari R, Azizian Z. Turmeric tonic as a treatment in scalp psoriasis: A randomized placebo-control clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):461–6. <https://doi.org/10.1111/jocd.12513>.
129. Algahtani MS, Ahmad MZ, Ahmad J. Nanoemulsion loaded polymeric hydrogel for topical delivery of curcumin in psoriasis. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;59. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101847>.
130. Abd E, Namjoshi S, Mohammed YH, Roberts MS, Grice JE. Synergistic skin penetration enhancer and nanoemulsion formulations promote the human epidermal permeation of caffeine and naproxen. *J Pharm Sci*. 2016;105(1):212–20. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.24699>.

131. Gungor S, Rezigue M. Nanocarriers mediated topical drug delivery for psoriasis treatment. *Curr Drug Metab.* 2017 May 23;18(5):454–68. <https://doi.org/10.2174/1389200218666170222145240>.
132. Li Y, Won KJ, Kim DY, Kim H Bin, Kang HM, Lee SY, et al. Positive promoting effects of Smilax china flower absolute on the wound healing/skin barrier repair-related responses of HaCaT human skin keratinocytes. *Chem Biodivers.* 2021;18(4). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202001051>.
133. Jiang S, Wei Q, Ye X, Luo D, Zhang X, Li Z, et al. The anti-inflammatory effect of Smilax china L. extract on LPS-stimulated THP-1 via downregulation of MAPK and NF- B signaling pathway. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2021; <https://doi.org/10.1155/2021/9958808>.
134. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>.
135. Yang L, Zhao Y, Pan Y, Li D, Zheng G. Dietary supplement of Smilax china L. ethanol extract alleviates the lipid accumulation by activating AMPK pathways in high-fat diet fed mice. *Nutr Metab.* 2019;16(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0333-z>.
136. Daniyal M, Akram M, Zainab R, Munir N, Shah SMA, Liu B, et al. Progress and prospects in the management of psoriasis and developments in phyto-therapeutic modalities. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):1–13. <https://doi.org/10.1111/dth.12866>.
137. Vijayalakshmi A, Ravichandiran V, Velraj M, Nirmala S, Jayakumari S. Screening of flavonoid “quercetin” from the rhizome of Smilax china Linn. for anti-psoriatic activity. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(4):269–75. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60021-5](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60021-5).
138. Nagle A, Goyal AK, Kesarla R, Murthy RR. Efficacy study of vesicular gel containing methotrexate and menthol combination on parakeratotic rat skin model. *J Liposome Res.* 2011;21(2):134–40. <https://doi.org/10.3109/08982104.2010.492476>.
139. Chen H, Lu C, Liu H, Wang M, Zhao H, Yan Y, et al. Quercetin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice via the NF-κB pathway. *Int Immunopharmacol.* 2017;48:110–7. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.04.022>.
140. Jia W, Chen Z, Zhao Y, Ma S, Di D. Separation and purification of resveratrol from Polygonum cuspidatum by macroporous adsorption resin mixed-bed technology. *Sep Sci Technol.* 2020;55(8):1473–84. <https://doi.org/10.1080/01496395.2019.1604755>.
141. Peng W, Qin R, Li X, Zhou H. Botany, phytochemistry, pharmacology, and potential application of Polygonum cuspidatum Sieb. et Zucc.: A review. *J Ethnopharmacol.* 2013;148(3):729–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.05.007>.
142. Liu Z, Zhuang C, Sheng S, Shao L, Zhao W, Zhao S. Overexpression of a resveratrol synthase gene (PcRS) from Polygonum cuspidatum in transgenic Arabidopsis causes the accumulation of trans-piceid with antifungal activity. *Plant Cell Rep.* 2011;30(11):2027–36. <https://doi.org/10.1007/s00299-011-1110-2>.
143. Gugleva V, Zasheva S, Hristova M, Andonova V. Topical use of resveratrol: Technological aspects. *Pharmacia.* 2020;67(2):89–94. <http://dx.doi.org/10.3897/pharmacia.67.e48472>.
144. Kjær TN, Thorsen K, Jessen N, Stenderup K, Pedersen SB. Resveratrol ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice. *PLoS One.* 2015;10(5):1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126599>.

145. Elgewelly MA, Elmasry SM, Sayed NSE, Abbas H. Resveratrol-loaded vesicular elastic nanocarriers gel in imiquimod-Induced psoriasis treatment: In vitro and In vivo evaluation. Vol. 111, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier Inc.; 2022. 417–431 p. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.08.023>.
146. Ninkuu V, Zhang L, Yan J, Fu Z, Yang T, Zeng H. Biochemistry of terpenes and recent advances in plant protection. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115710>.
147. Loreto F, Pollastri S, Fineschi S, Velikova V. Volatile isoprenoids and their importance for protection against environmental constraints in the Mediterranean area. *Environ Exp Bot*. 2014;103:99–106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envexpbot.2013.09.005>.
148. Bylka W, Znajdek-awizeń P, Studzińska-sroka E, Brzezińska M. *Centella asiatica* in cosmetology. *Postep dermatologii i Alergol*. 2013;30(1):46–9. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.33378>.
149. Arribas-l E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. A systematic review of the effect of *Centella asiatica* on wound healing. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph19063266>.
150. OuYang Q, Pan YQ, Luo HQ, Xuan CX, Liu JE, Liu J. MAD ointment ameliorates Imiquimod-induced psoriasiform dermatitis by inhibiting the IL-23/IL-17 axis in mice. *Int Immunopharmacol*. 2016;39:369–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2016.08.013>.
151. Sampson JH, Raman A, Karlsen G, Navsaria H, Leigh IMMOP. In vitro keratinocyte antiproliferant effect of *Centella asiatica* extract and triterpenoid saponins. *Phytomedicine*. 2001;8(3):230–5. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00032>.
152. Bai X, Yu C, Yang L, Luo Y, Zhi D, Wang G, et al. Anti-psoriatic properties of paeoniflorin: suppression of the NF-kappaB pathway and keratin 17. *Eur J Dermatology*. 2020;30(3):243–50. <https://doi.org/10.1684/ejd.2020.3770>.
153. Zhou YX, Gong XH, Zhang H, Peng C. A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects. *Biomed Pharmacother*. 2020;130. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110505>.
154. Xin Q, Yuan R, Shi W, Zhu Z, Wang Y, Cong W. A review for the anti-inflammatory effects of paeoniflorin in inflammatory disorders. *Life Sci*. 2019;237:116925. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116925>.
155. Sun Y, Zhang J, Huo R, Zhai T, Li H, Wu P, et al. Paeoniflorin inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice by downregulating inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2015;24(2):392–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2014.12.032>.
156. Tu J, Guo Y, Hong W, Fang Y, Han D, Zhang P, et al. The regulatory effects of paeoniflorin and its derivative paeoniflorin-6'-O-benzene sulfonate CP-25 on inflammation and immune diseases. *Front Pharmacol*. 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00057>.
157. Dey P, Kundu A, Kumar A, Gupta M, Lee BM, Bhakta T, et al. Analysis of alkaloids (indole alkaloids, isoquinoline alkaloids, tropane alkaloids). In: *Recent Advances in Natural Products Analysis*. Elsevier; 2020. p. 505–67. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816455-6.00015-9>.
158. Qi-yue Y, Ting Z, Ya-nan H, Sheng-jie H, Xuan D, Li H, et al. From natural dye to herbal medicine: a systematic review of chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of indigo naturalis. *Chinese Med (United Kingdom)*. 2020;15(1). <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00406-x>.

159. Lin Y, See L, Huang Y, Chi C, Hui R. Comparison of indirubin concentrations in indigo naturalis ointment for psoriasis treatment: a randomized, double-blind, dosage-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):124–31. <https://doi.org/10.1111/bjd.15894>.
160. Cheng HM, Wu YC, Wang Q, Song M, Wu J, Chen D, et al. Clinical efficacy and IL-17 targeting mechanism of Indigo naturalis as a topical agent in moderate psoriasis. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1947-1>.
161. Janeczek M, Moy L, Lake EP, Swan J. Review of the efficacy and safety of topical mahonia aquifolium for the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(12):42–7.
162. Nimisha, Rizvi D, Fatima Z, Neema, Kaur C. Antipsoriatic and anti-inflammatory studies of Berberis aristata extract loaded nanovesicular gels. *Pharmacogn Mag.* 2017;13(3):587–94. [https://doi.org/10.4103/pm.pm\\_210\\_17](https://doi.org/10.4103/pm.pm_210_17).
163. Sardana K, Sinha S, Sachdeva S. Colchicine in dermatology: Rediscovering an old drug with novel uses. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(5):693–700. [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_475\\_20](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_475_20).
164. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Colchicine: An ancient drug with multiple benefits. *Curr Pharm Des.* 2020;27(26):2917–24. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201023144320>.
165. Dastoli S, Nisticò SP, Morrone P, Patruno C, Leo A, Citraro R, et al. Colchicine in managing skin conditions: A systematic review. *Pharmaceutics.* 2022;14(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020294>.
166. Liantinioti G, Argyris AA, Protogerou AD, Vlachoyiannopoulos P. The role of colchicine in the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):690–4. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180116095658>.
167. Taguchi R, Takamura S, Teraki Y. Combination therapy with biologic and colchicine for generalized pustular psoriasis. *Int J Dermatol.* 2020;59(11):400–2. <https://doi.org/10.1111/ijd.14959>.
168. Basharat S, Gilani SA, Iftikhar F, Murtaza MA, Basharat A, Sattar A, et al. Capsaicin: Plants of the genus Capsicum and positive effect of oriental spice on skin health. *Skin Pharmacol Physiol.* 2021;33(6):331–41. <https://doi.org/10.1159/000512196>.
169. Farahnik B, Sharma D, Alban J, Sivamani RK. Topical botanical agents for the treatment of psoriasis: A systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):451–68. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0266-0>.
170. Gupta R, Gupta M, Mangal S, Agrawal U, Vyas SP. Capsaicin-loaded vesicular systems designed for enhancing localized delivery for psoriasis therapy. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 2016;44(3):825–34. <http://dx.doi.org/10.3109/21691401.2014.984301>.
171. Chan TC, Lee MS, Huang WC, Chang WY, Krueger JG, Tsai TF. Capsaicin attenuates imiquimod-induced epidermal hyperplasia and cutaneous inflammation in a murine model of psoriasis. *Biomed Pharmacother.* 2021;141. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111950>.
172. Agrawal U, Gupta M, Vyas SP. Capsaicin delivery into the skin with lipidic nanoparticles for the treatment of psoriasis. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 2015;43(1):33–9. <https://doi.org/10.3109/21691401.2013.832683>.
173. Anbalahan DN. Pharmacological activity of mucilage isolated from medicinal plants. *Int J Appl Pure Sci Agric.* 2017;3(1):98–113.

174. Alesci A, Lauriano ER, Fumia A, Irrera N, Mastrantonio E, Vaccaro M, et al. Relationship between immune cells, depression, stress, and psoriasis: could the use of natural products be helpful? *Molecules*. 2022;27(6). <https://doi.org/10.3390/molecules27061953>.
175. Leng H, Pu L, Xu L, Shi X, Ji J, Chen K. Effects of aloe polysaccharide, a polysaccharide extracted from Aloe vera, on TNF- $\alpha$ -induced HaCaT cell proliferation and the underlying mechanism in psoriasis. *Mol Med Rep*. 2018;18(3):3537–43. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9319>.
176. Divya G, Panonnummal R, Gupta S, Jayakumar R, Sabitha M. Acitretin and aloe-emodin loaded chitin nanogel for the treatment of psoriasis. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;107:97–109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.019>.
177. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie C, Gous AGS, Everard M. Developing pharmacy practice A focus on patient care handbook. World Heal Organ. 2006; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69399>.
178. Blouin RA, Adams ML. The role of the pharmacist in health care: Expanding and evolving. *N C Med J*. 2017;78(3):165–7. <https://doi.org/10.18043/ncm.78.3.165>.
179. Soares JAS, Cimblaris-Alkmim A, Ramalho-de-Oliveira D, Mendonça S de AM, Rodrigues IV. Potencialidades da prática da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais. *J Appl Pharm Sci*. 2021;7(2):10–21. <https://www.researchgate.net/publication/348975474>.