

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologias

Departamento de Química e Farmácia



**Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do
Farmacêutico**

Isabel Maria Alpalhão de Brito da Luz

Dissertação para obtenção do grau de Mestre

em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da

Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho e da

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2022

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologias

Departamento de Química e Farmácia



**Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do
Farmacêutico**

Isabel Maria Alpalhão de Brito da Luz

Dissertação para obtenção do grau de Mestre

em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação da
Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho e da
Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva**

2022

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

Declaração de autoria do 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.

(Isabel Maria Alpalhão de Brito da Luz)

©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 de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*O sonho é ver formas invisíveis
Da distância imprecisa, e, com sensíveis
Movimentos da esperança e da vontade,
Buscar na linha fria do horizonte
A árvore, a praia, a flor, a ave, a fonte -
Os beijos merecidos da Verdade.*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Chegar ao fim desta jornada foi uma experiência e tanto, com muitos altos e baixos, a nível pessoal e profissional, mas por fim acabou e não poderia tê-la feito sozinha.

Começo por agradecer à minha família, que tanto me ajudou a ultrapassar os obstáculos que ao longo deste percurso foram acontecendo. Destaco a minha tia pelo apoio e carinho incondicional que sempre me deu e que me ajudou em todas as etapas vividas. À minha mãe pelo constante apoio e ajuda que me dá sempre para conseguir ultrapassar todos os problemas.

Ao meu colega de curso e grande amigo Nuno Mendes, pela amizade, companheirismo, que me ajudou sempre e principalmente nesta última etapa.

À minha colega de curso, casa e grande amiga Sara Sousa pela amizade, pelos conselhos e apoio.

Aos meus colegas de trabalho, pela força que me deram para seguir em frente.

Às minhas amigas de infância, pela constante motivação e amizade.

Agradeço à Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho e à Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva pela disponibilidade, orientação e ajuda prestadas, que foram imprescindíveis em toda esta caminhada.

Um Obrigada a todos!

Dedico esta dissertação à minha Tia e à minha Mãe

Os Pilares da minha vida!

Resumo

A Psoríase é uma doença crónica de natureza inflamatória, multissistémica, não contagiosa, com uma incidência considerável na população mundial, afetando mulheres e homens de todas as faixas etárias, ainda que mais frequente na fase adulta. Apesar da causa da psoríase continuar a levantar dúvidas, parece ser já possível compreender que resulta de vários fatores, nomeadamente ambientais e autoimunes, existindo uma predisposição genética da pessoa. Embora considerada uma doença de pele, pode atingir as unhas e as articulações, afetando outros órgãos e sistemas.

Na base desta patologia ocorre uma desregulação do sistema imunitário que causa um processo inflamatório crónico e a hiperproliferação das células da camada mais superficial da pele denominadas queratinócitos, envolvendo ainda outros componentes deste sistema, como é o caso das células T e Citocinas.

De entre os fármacos e tratamentos usados na terapêutica da Psoríase, podemos agrupá-los em tópicos e sistémicos, havendo ainda tratamentos adjuvantes como a fototerapia, os emolientes e os queratolíticos. Ainda que não curem a doença, controlam os sintomas e diminuem a sua frequência e gravidade. Relativamente aos tópicos podem usar-se os corticosteroides, os análogos da vitamina D, os inibidores da calcineurina e o alcatrão mineral. Quanto à terapia sistémica, o metotrexato, a ciclosporina, os retinoides (acitretina) e os agentes biológicos. Os agentes biológicos fornecem opções adicionais para doentes com psoríase mais grave.

O papel do farmacêutico na abordagem terapêutica da Psoríase passa pela capacidade de reconhecer a patologia na sua fase inicial e as suas manifestações para melhor alertar o doente quanto ao caminho a seguir relativamente a terapêuticas existentes e/ou outras a evitar, bem como referenciar a consulta de especialidade, assumindo ainda o papel de monitorizar a efetividade e segurança das terapêuticas indicadas, promovendo a utilização da mesma e aconselhando o uso de adjuvantes quando necessários.

Palavras-Chave: Psoríase, pele, processo inflamatório, queratinócitos, terapêutica, papel do farmacêutico.

Abstract

Psoriasis is a chronic, inflammatory, multisystemic, but non-contagious disease with a considerable incidence in the world population, affecting women and men of all ages, in spite of being more common in adulthood. Although the cause of psoriasis is still doubtful, it seems to be possible to conclude that it results from several factors, such as environmental and autoimmune ones, including the patient's genetic predisposition. It is considered a skin disease, but it can also affect the nails and joints, affecting other organs and systems.

In the origin of this pathology, there is a deregulation of the immune system that causes a chronic inflammatory process and the hyperproliferation of cells in the most superficial layer of the skin called keratinocytes, involving other components of this system, such as T cells and cytokines.

There are several drugs and treatments used in the therapy of psoriasis and we can group them into topical and systemic. There are still adjuvant treatments such as phototherapy, emollients and keratolytics. Although all of them do not cure the disease, they control the symptoms and decrease their frequency and severity. Regarding topical ones, corticosteroids, vitamin D analogues, calcineurin inhibitors and mineral tar can be used. As for systemic therapy, there are the methotrexate, the cyclosporine, the retinoids (acitretin), and the biological agents. Biological agents provide additional options for patients with more severe psoriasis.

The role of the pharmacist in the therapeutic approach to Psoriasis involves his ability to recognize the pathology and its manifestations in order to better alert the patient about the best way to approach the problem, regarding possible therapeutics and/or others that may be avoided, as well as advising health specialist appointments, also assuming the role of monitoring the effectiveness and safety of the indicated therapies, promoting their use and advising the use of adjuvants whenever necessary.

Keywords: Psoriasis, skin, inflammatory process, keratinocytes, therapeutics, role of the pharmacist.

Índice

Agradecimentos	IV
Resumo	V
Abstract	VI
Índice de Figuras	IX
Índice de Quadros	X
Lista de abreviaturas	XI
1 Introdução	1
2 Pele	3
2.1 Estrutura	3
2.1.1 Epiderme	4
2.1.2 Derme.....	7
2.1.3 Hipoderme.....	9
3 Psoríase	11
3.1 Epidemiologia	13
3.2 Fatores de risco	13
3.3 Fisiopatologia	14
3.4 Caracterização dos subtipos de Psoríase	23
3.4.1 Psoríase em placas	23
3.4.2 Psoríase pustulosa.....	25
3.4.3 Psoríase Invertida.....	27
3.4.4 Psoríase Gutata	28
3.4.5 Psoríase Ungueal	29
3.4.6 Psoríase Eritrodérmica	30
3.4.7 Artrite Psoriática	31
3.4.8 Psoríase Palmo-plantar	33
3.4.9 Quadro comparativo dos quatro tipos principais de psoríase	34
3.5 Diagnóstico	35
3.5.1 Manifestações clínicas.....	35
3.5.2 Classificação de Gravidade da Psoríase.....	38
3.5.2.1 Índice da Gravidade e Extensão da Psoríase (PASI).....	39
3.6 Tratamento	44
3.6.1 Terapêutica tópica	48
3.6.1.1 Corticosteroides tópicos	50

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

3.6.1.2	Análogos da vitamina D	53
3.6.1.3	Ditranol (Antralina)	55
3.6.1.4	Inibidores de Calcineurina	56
3.6.1.5	Quadro comparativo: Corticosteroides, Análogos de Vitamina D3, Ditranol e Inibidores de Calcineurina	57
3.6.1.6	Retinoides	60
3.6.1.7	Alcatrão mineral	61
3.6.2	Terapêutica sistêmica	62
3.6.2.1	Metotrexato	63
3.6.2.2	Ciclosporina	64
3.6.2.3	Retinoides (Acitretina)	65
3.6.2.4	Quadro Comparativo dos tratamentos sistêmicos: Metotrexato, Acitretina e Ciclosporina	66
3.6.2.5	Ésteres de Ácido Fumárico	68
3.6.2.6	Agentes biológicos	70
3.6.3	Terapêutica Adjuvante	82
3.6.3.1	Emolientes e queratolíticos	82
3.6.3.2	Fototerapia	83
4	O papel do farmacêutico	87
5	Conclusão	103
	Bibliografia	105
	Anexo	113
1.	Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI)	113

Índice de Figuras

Figura 2.1: Estrutura da pele (epiderme, derme e hipoderme).....	4
Figura 2.2: Camadas da epiderme.....	5
Figura 2.3: Camadas papilar e reticular da pele.....	8
Figura 3.1: Esquema da evolução da lesão psoriática.....	17
Figura 3.2: Psoríase em placas na região da cabeça	24
Figura 3.3: Psoríase em placas na região das pernas.....	24
Figura 3.4: Psoríase em placas	24
Figura 3.5: Psoríase em placas na região dos joelhos.....	25
Figura 3.6: Psoríase pustulosa nas palmas das mãos	26
Figura 3.7: Psoríase pustulosa na palma da mão.....	26
Figura 3.8: Psoríase invertida	27
Figura 3.9: Psoríase gutata	28
Figura 3.10: Psoríase gutata	28
Figura 3.11: Psoríase ungueal	29
Figura 3.12: Psoríase ungueal	30
Figura 3.13: Psoríase eritrodérmica	30
Figura 3.14: Artrite psoriática	32
Figura 3.15: Artrite psoriática	32
Figura 3.16: Psoríase palmoplantar, região plantar	33
Figura 3.17: Psoríase palmoplantar na palma da mão	33
Figura 3.18: Algoritmo do diagnóstico e tratamento de doentes com Psoríase.....	36
Figura 3.19: Localizações mais frequentes das lesões psoriáticas.....	38
Figura 3.20: Exemplo de cálculo através do método PASI.....	40
Figura 3.21: Exemplo de cálculo através do método PASI.....	41
Figura 3.22: Exemplo de cálculo através do método PASI.....	42
Figura 3.23: Os vários locais de ação farmacológica e não farmacológica na pele.....	45
Figura 3.24: Os 4 tipos de terapêuticas.....	47
Figura 4.1: Ciclo da prestação dos serviços e cuidados farmacêuticos	93

Índice de Quadros

Quadro 3.1: Células mediadoras do processo de desenvolvimento da Psoríase.	19
Quadro 3.2: Critérios de classificação da artrite psoriática (CASPAR).....	33
Quadro 3.3: Manifestações Clínicas e diagnóstico Diferencial da Psoríase.....	35
Quadro 3.4: Terapêutica tópica da Psoríase: localização, substâncias ativas/associações e respectivas formulações.....	49
Quadro 3.5: Classificação dos diversos corticosteroides tópicos	51
Quadro 3.6: Quatro dos tratamentos tópicos para a Psoríase	58
Quadro 3.7: Análise comparativa dos tratamentos sistémicos: Ciclosporina, Metotrexato e Acitretina	66
Quadro 3.8: Pontos comuns partilhados pelos diversos agentes biológicos.....	74
Quadro 3.9: Farmacologia e mecanismo de ação dos agentes biológicos	75
Quadro 3.10: Efeitos adversos mais comuns a ter em consideração nos fármacos biológicos comercializados em Portugal	78
Quadro 3.11: Tratamentos para a Psoríase com agentes biológicos	80
Quadro 3.12: Características de segurança dos agentes biológicos.....	81
Quadro 3.13: Tipos de fototerapia usada no tratamento para a psoríase	85

Lista de abreviaturas

AAD: Academia Americana de Dermatologia

ABT 874: anticorpo monoclonal humano desenvolvido pelo laboratório Abbott para o tratamento de artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e esclerose múltipla.

Anti-IL-12/23p40: Anticorpo monoclonal que constitui uma terapêutica alternativa para doentes que não respondem à medicação com anti-TNF

BSA: Área de superfície do corpo

CASPAR: Critérios de classificação da artrite psoriática

DC: Células dendríticas

DLQI: Índice dermatológico de qualidade de vida

DNA: Ácido desoxiribonucleico

EGF-R: Recetor do fator de crescimento epidérmico

ELAM-1: Molécula de adesão de leucócitos endoteliais-1

EMA: Agência Europeia do Medicamento

FDA: Food and Drug Administration

FKBP: proteína de ligação

HIV/VIH: Vírus da imunodeficiência humana

Hsp70: proteína de choque térmico 70 kDa

ICAM-1: Molécula de adesão intercelular 1

IFN: Interferão

IGRA: Teste de deteção do interferão gama

IL: Interleucina

INF- α : interferão α

INF- γ : interferão gama

Kg: quilograma

LL37-DNA: Complexo do peptídeo antimicrobiano LL-37 com DNA

LS-PGA: Avaliação Global do Sistema Médico de Rede

MDC: Células dendríticas mieloides

Mg: miligrama

NB UVB: Radiação ultravioleta B de banda estreita

NF- κ B: Fator de transcrição nuclear κ B

NK: natural killer (células)

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

NKT: Natural killer T (células)

OMS: Organização Mundial de Saúde

PASI: Índice de extensão e gravidade da Psoríase

PDC: Células dendríticas plasmocitóides

PDE-4: Fosfodiesterase-4

PEDESI: Person-centred dermatology self-care index

PEST: Psoriasis Epidemiology Screening Tool (Ferramenta de Triagem da Epidemiologia da Psoríase)

PGA: Avaliação Global da Psoríase

PGE4: Prostaglandina E2 recetor 4

PUVA: Psoraleno-ultravioleta A

RAR: Ácido retinóico

RCM: Resumo das características do medicamento

SAPASI: Self-assessed psoriasis are and severity index

SNS: Serviço Nacional de Saúde

TGF- α : Fator de transformação do crescimento alfa

TGF- β : Fator de transformação do crescimento beta

TH: Célula T Helper

TH1: Célula T Helper 1

TH17: Célula T Helper 17

TH2: Célula T Helper 2

TLR7: Recetor (proteína) toll-like 7

TLR9: Recetor (proteína) toll-like 9

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TNF-R: Recetor do fator de necrose tumoral

Treg: Células T reguladoras

USF: Unidade de Saúde Familiar

UV: radiação ultravioleta

UVA: radiação ultravioleta A

UVB: radiação ultravioleta B

VCAM-1: Proteína de adesão celular vascular 1

VHB: Vírus da hepatite B

VHC: Vírus da hepatite C

$\gamma\delta$: Gama delta

1 Introdução

O corpo humano é composto por inúmeros órgãos que tornam possível a sobrevivência do homem num mundo, por vezes, bastante hostil no que se refere à difícil convivência com o meio ambiente circundante, nomeadamente em regiões com temperaturas e topografias pouco facilitadoras de adaptabilidade às características físicas do ser humano. Tal tem vindo a agudizar-se uma vez que atualmente se constata cada vez mais e maiores variações climáticas na maior parte do planeta, resultantes, maioritariamente, pela ação direta do próprio homem no meio ambiente.

Assim, torna-se cada vez mais imperioso dedicar uma maior atenção ao maior órgão do corpo humano, a pele, pois para além de ser o local de inúmeras patologias, será ela um dos nossos melhores escudos contra as agressões climáticas presentes. A pele representa a primeira linha de defesa contra partículas exógenas e agentes patogénicos e tóxicos (1). É graças à pele, com as suas três camadas (epiderme, derme e hipoderme) que nos conseguimos relacionar com o meio ambiente. Este órgão é o responsável pela nossa defesa contra infeções e outros agentes prejudiciais externos, evitando a desidratação e mantendo a nossa temperatura corporal, desempenhando, por isso, um papel de importância vital para a nossa sobrevivência (2, 3).

Pese embora a importância de que a pele se reveste, existem patologias que se manifestam neste órgão de tão grande importância para o ser humano que requerem não só diagnósticos atentos, bem como tratamentos variados. A Psoríase é um desses exemplos. Considerada uma doença inflamatória crónica autoimune grave da pele, a mesma não é transmissível. Atualmente, não se conhece uma cura definitiva, ainda que já sejam conhecidos muitos tratamentos que, dependendo do tipo de psoríase, podem ajudar a aliviar os seus sintomas (4).

Desde modo, com a presente revisão de literatura pretende-se caracterizar a Psoríase nas diversas vertentes, as terapêuticas disponíveis e abordar o papel desempenhado pelo farmacêutico perante um doente diagnosticado com esta doença.

2 Pele

2.1 Estrutura

A pele, também conhecida como sistema tegumentar, constitui uma fronteira entre o corpo e o meio ambiente (1), sendo um órgão de importância primordial na sua ação protetora contra traumatismos e a exposição à luz ultravioleta e de manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico (3, 5). Assim, a função barreira da pele é aquela que mais se destaca (1). No entanto, a pele tem ainda outras funções, constituindo-se como o invólucro dos fluidos corporais e dos tecidos (1), o que nos permite, através do toque, reconhecer diferentes texturas e consistências e perceber estímulos dolorosos e/ou agradáveis. Para além disso, os vasos sanguíneos presentes na pele contribuem para a sua nutrição e ajudam a regular a temperatura corporal, através da ação das glândulas sudoríparas, sendo por isso responsável pelas nossas percepções de frio ou calor (1, 3, 5). Ainda apresenta funções de defesa imunitária, síntese e metabolismo (1): no que se refere à defesa imunitária, a melanina é responsável pela pigmentação da pele e proteção contra radiação ultravioleta; o colagénio promove o fortalecimento e o aumento da elasticidade e hidratação da pele; a queratina é responsável pela criação de uma camada dura e resistente na pele que protege o organismo contra agressões externas; e as células de Langerhans, células apresentadoras de antígenos, e também os queratinócitos promovem a resposta imunológica; quanto às funções de síntese e de metabolismo, a síntese de vitamina D é a que tem maior expressão metabólica, a partir da provitamina (7-di-hidrocolesterol), sempre que ocorre uma exposição à luz ultravioleta, ajudando à sua absorção (1, 3, 5).

Por último, é através da pele que ocorre um mecanismo de excreção de substâncias das glândulas sudoríparas e sebáceas que precisam de ser eliminadas (1, 3, 5).

A pele, tal como ilustrado na figura 2.1, é constituída por três camadas principais: a epiderme, a derme e a hipoderme (3, 5).

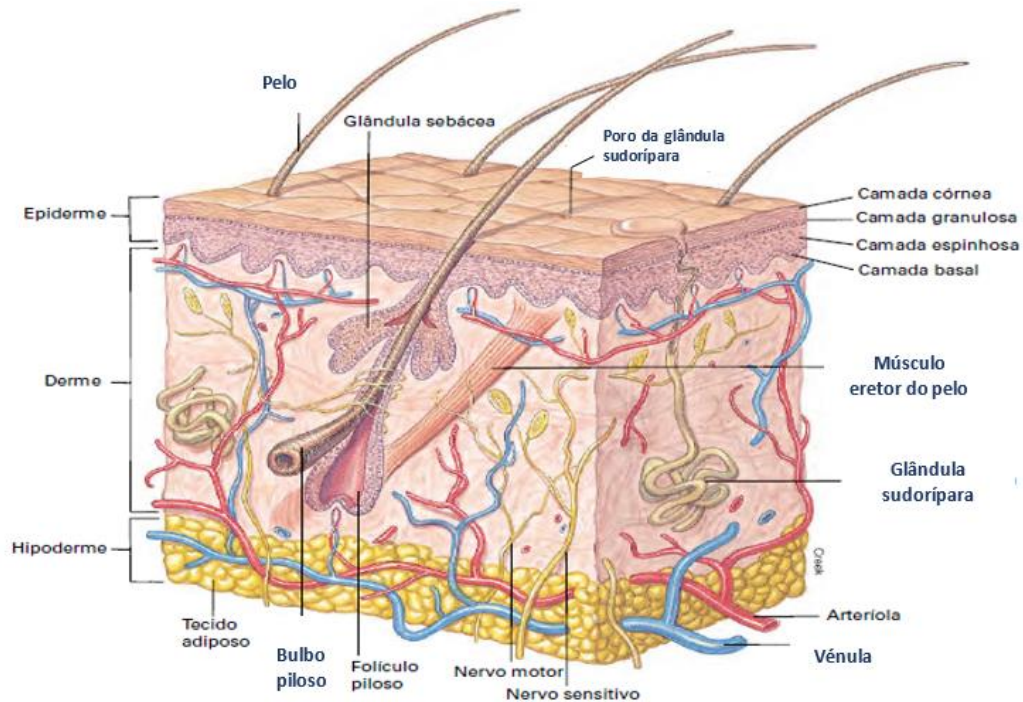


Figura 2.1 - Estrutura da pele (epiderme, derme e hipoderme), adaptado Van De Graaff, K. M. (2003) (6)

2.1.1 Epiderme

A Epiderme é a camada superficial da pele, relativamente fina e resistente, e a mais extensa que contém principalmente queratinócitos, células cujo nome deriva da mistura proteica que produzem a chamada queratina (1, 5). Os queratinócitos são responsáveis pela capacidade de resistência estrutural da pele contra a invasão de vírus, bactérias, micro-organismos, fungos e parasitas, e também pela permeabilidade desta camada, que confere a capacidade de a pele se proteger contra os efeitos nocivos da radiação UV e minimizar a perda de calor e água (5). A epiderme é também constituída, em menor número, por melanócitos, que produzem melanina, os quais são responsáveis pela pigmentação da pele; por células de Langerhans, componentes importantes do sistema imunitário que ajudam na detecção de antígenos estranhos e protegem o organismo contra inflamações e lesões exteriores; e as células de Merkel que por estarem associadas às terminações nervosas, permitem a sensibilidade ao tato e à pressão. É devido a estas últimas células que conseguimos detetar sensações, como a dor (1, 3, 5).

A epiderme é um sistema dinâmico com uma função permeabilizadora na sua camada mais exterior, coberta por uma emulsão de proteínas, água e lípidos, mantida por

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

secreções das glândulas sudoríparas e sebáceas, ajudando a manter a pele firme e atuando como uma barreira contra as bactérias e fungos (7). Tem capacidade de renovação, processo denominado por queratinização (5).

A epiderme é formada por cinco camadas ou estratos de células, nomeadamente a **camada basal**, a **camada espinhosa**, a **camada granulosa**, a **camada lúcida** e a **camada córnea** (3, 5) (figura 2.2).

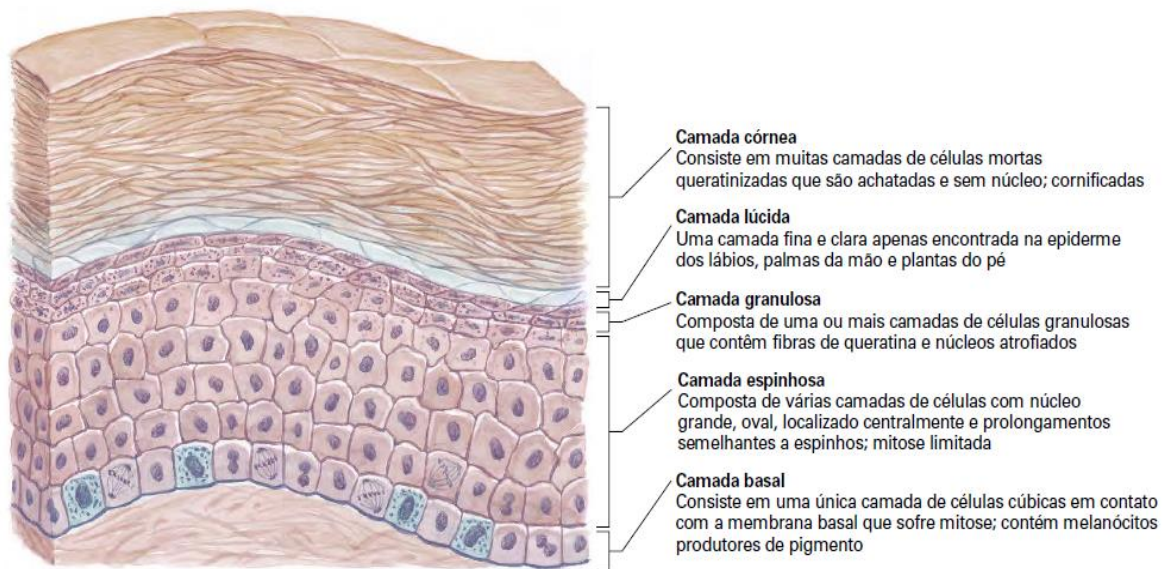


Figura 2.2 – Camadas da epiderme. Fonte: Van De Graaff, K. M. (2003) (6)

- A **Camada basal** é formada por células cúbicas ou cilíndricas, basófilas, com núcleo oval e escuro, localizadas sobre a membrana basal no limite dermoepidérmico (3, 5). A sua capacidade estrutural é garantida pelos hemidesmossomas, que são responsáveis pela fixação da epiderme à membrana basal da pele, e pelos desmossomas, que asseguram a união dos queratinócitos que, por sua vez, iniciam aqui a sua proliferação no chamado processo de queratinização (3, 5). Este processo é, em conjunto com a camada seguinte, a **camada espinhosa**, o responsável pela regeneração celular contínua da epiderme, através da divisão mitótica dos queratinócitos (5). É por este facto que, muitas vezes, se agrupam estas duas camadas numa só, designando-as unicamente por **camada germinativa** (5).

- A **Camada espinhosa** localiza-se a seguir à camada basal e é formada por oito a dez camadas de células poligonais, que se vão achatando quando empurradas para a superfície. Neste movimento, os desmossomas que unem estas células à camada basal quebram-se, criando novos, conferindo às células o aspeto espinhoso dos desmossomas (5). Existem também tonofilamentos que se inserem nos espessamentos citoplasmáticos dos desmossomas, produtores de queratina (3).

Deste modo, tanto o filamento de queratina como os desmossomas têm um papel importante na manutenção da coesão entre as células da epiderme e na resistência ao atrito. Nesta camada, podem-se encontrar também as células tronco dos queratinócitos, sendo que as mitoses ocorrem na camada basal e, em menor quantidade, na camada espinhosa (3). À medida que as camadas de células avançam, ocorre a quebra e consequente renovação dos desmossomas, reforçando assim a função germinativa das células basais.

- A **Camada granulosa** possui entre três a cinco fileiras de células poligonais achatadas, com núcleo central e citoplasma carregado de grânulos proteicos dispersos de querato-hialina (3, 5). A presença de corpos lamelares na célula, que as impermeabilizam prevenindo a desidratação, vão provocar a sua deslocação para a membrana celular, libertando o conteúdo lipídico no espaço intracelular. Mais à superfície da camada ocorrerá a morte celular devido à degeneração do núcleo e de outros organelos da célula, embora não ocorra a degeneração das fibras de queratina e dos grânulos de querato-hialina (5).

- A **Camada lúcida** localiza-se sobre a camada granulosa, de espessura fina e clara, apenas evidente onde a pele é mais grossa, logo em zonas específicas do corpo como a palma das mãos e a planta dos pés (3, 5). É formada por camadas de células achatadas mortas e translúcidas com formas pouco lineares. Estão presentes no citoplasma filamentos de queratina, mas ao contrário da camada granulosa onde era claramente visível querato-hialina, aqui apresentam-se em torno das fibras de queratinização e daí resultar o seu aspeto transparente (5).

- A **Camada córnea** é a mais superficial de todas e é constituída por cerca de vinte e cinco camadas de células mortas aplanadas e sem núcleo, contendo um invólucro proteico de fibras de queratina e querato-hialina, agrupadas por desmossomas (3, 5). Este invólucro é responsável pela resistência estrutural da camada córnea e quando ocorre a fragmentação dos desmossomas provoca a descamação natural das células. Uma vez que esta camada é a mais superficial da pele, ocorrendo a morte e descamação das células, estas são eliminadas para o exterior, o que se torna visível, por exemplo, na formação de caspa (5). A camada córnea constitui a principal barreira à penetração cutânea de substâncias químicas e microrganismos, capaz de resistir a forças mecânicas (1). As células na camada córnea estão ainda rodeadas por lípidos libertados por corpos lamelares que são essenciais para uma pele saudável, pois criam a sua barreira protetora e promovem a hidratação (5). Na ausência ou deficiência de lípidos, a pele pode tornar-se seca e áspera.

2.1.2 Derme

A derme é a camada mais espessa da pele (1 a 4 mm) e é caracterizada como sendo uma membrana conjuntiva densa, vascular e nervosa, com atividade fisiológica moderada, de sustentação fibrosa e elástica, com grande capacidade funcional contra as agressões externas e internas que o organismo sofre (3). É por esse motivo que a derme é considerada responsável pela maior parte da resistência estrutural da pele. É constituída por fibroblastos, células adiposas e macrófagos incorporados numa rede de tecido conjuntivo denso. É na derme que ocorre, principalmente, a formação de elastina (fibras elásticas) e colagénio (fibras de colagénios), proteínas fundamentais do tecido conjuntivo, pois, além de preencherem possíveis lacunas dos tecidos, conferem também sustentação. Esta camada é a responsável pelo fornecimento de nutrientes necessários para a epiderme, conferindo a elasticidade à pele e assegurando a termorregulação. Situa-se abaixo da epiderme e acima da hipoderme, assumindo uma posição intermediária (1, 3, 5).

A derme divide-se na camada papilar e camada reticular (5).

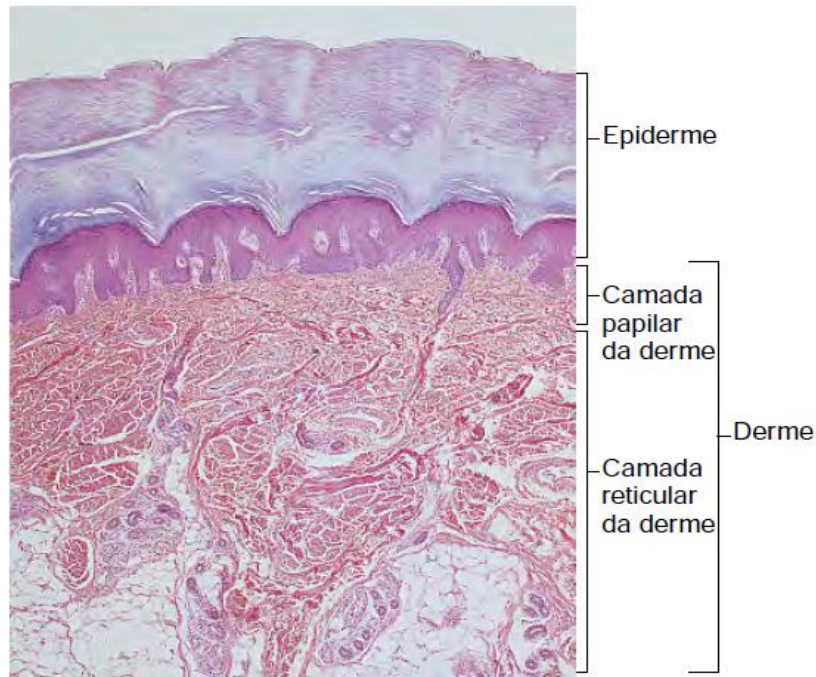


Figura 2.3 – Camadas papilar e reticular da derme. Fonte: Van De Graaff, K. M. (2003) (6)

A **camada reticular** é a camada mais profunda da derme e é constituída por um tecido conjuntivo irregular que se estende até à hipoderme. As fibras constituintes de colagénio e elastina encontram-se dispostas numa posição geralmente horizontal, tornando-a resistente à sua distensão. Caso ocorra uma distensão excessiva da derme, sob a forma de linhas visíveis através da epiderme, poderá ocorrer o aparecimento de estrias. Nesta camada encontram-se ainda as glândulas sudoríparas e os folículos capilares (3, 5).

A **camada papilar** é composta por prolongamentos conhecidos como papilas dérmicas e prolonga-se até à epiderme. Tem um número maior de células, sendo que as fibras de colagénio e a elastina que a constituem encontram-se mais dispersas, são em menor número e mais finas. Nesta camada, existem numerosos vasos sanguíneos que fornecem nutrientes à epiderme, removem excreções e auxiliam na regulação térmica (3, 5).

São estas duas camadas da derme, cada uma com a sua constituição e ricas em elementos vasculares e nervosos, que permitirão as sensações de dor, prurido, frio e calor. Para obter a sensação de tato mais profundo, existem na derme os corpúsculos de Pacini; para a sensação de toque e/ou pressão existem os órgãos terminais de Ruffini;

para detetar estimulações simultâneas em dois pontos distintos temos os corpúsculos de Meissner; e para a sensação de tato superficial o folículo piloso será o responsável para esta função (3, 5).

2.1.3 Hipoderme

A hipoderme é a camada mais profunda da pele que a une aos órgãos. É principalmente constituída por tecido conjuntivo e tecido adiposo com fibroblastos, responsáveis pela produção de fibras de colagénio e elastina, uma das principais células desta camada a par das células adiposas e dos macrófagos. Contém vasos sanguíneos e terminações nervosas de maior dimensão em comparação aos existentes na derme. É na hipoderme que se acumula cerca de metade da gordura do corpo humano, ainda que a quantidade varie de acordo com a localização, a idade, o sexo e o peso. A hipoderme tem como função isolar e conservar energia, através do armazenamento de lípidos e tecido adiposo. Tem assim uma função de termogénese, acumulando e conservando o calor, e protegendo ainda os órgãos internos das agressões externas, conferindo proteção física contra o trauma (Figura 2.1) (3, 5, 7).

3 Psoríase

A Psoríase está classificada como sendo uma doença inflamatória crónica autoimune grave e multissistémica, não transmissível, mediada por células T, com elevado grau de morbilidade (8-14). Atualmente ainda não existe uma cura para a doença, no entanto, já são conhecidos muitos tratamentos que, dependendo do tipo de psoríase, podem ajudar a aliviar bastante os seus sintomas desagradáveis (4, 15-17).

De forma resumida, poder-se-á explicar que se trata de uma doença inflamatória crónica e autoimune visto que o organismo “se ataca a ele mesmo” (4, 8-10, 17). Caracteriza-se pelo aparecimento de manchas vermelhas e descamativas na pele formando placas. Esta patologia caracterizada por hiperplasia epidérmica e ativação imune inapropriada atinge não só a pele como também as articulações (4, 8, 18, 19).

Apesar da psoríase ser uma das patologias dermatológicas mais estudadas, a etiologia exata da doença ainda não é completamente conhecida. As interações complexas entre queratinócitos, células dendríticas, linfócitos T, neutrófilos e mastócitos estão na base das alterações histopatológicas encontradas na psoríase (16). Contudo, também já é possível concluir que fatores ambientais, como por exemplo o *stress* e depressão, e a componente genética são igualmente fatores importantes na manifestação da Psoríase, o que faz com que a doença tenha de ser encarada sob múltiplos fatores (17, 19, 20). Segundo Benhadou *et al.* (2019), a psoríase resulta da interação existente entre fatores ambientais e uma componente genética complexa, corroborando o aspeto multifatorial da doença (21).

A Psoríase caracteriza-se pelo aparecimento na pele de manchas salientes e avermelhadas com escamas cinzas denominadas placas (4). Estas placas podem aparecer em qualquer parte do corpo, embora se localizem normalmente ao nível dos cotovelos, dos joelhos, da região sagrada, umbigo, área da barba e no couro cabeludo, sendo designada nestes casos de Psoríase em placas. Estas placas induzem prurido e sensação de queimadura no local, o que pode levar o doente a tentar remover estas lesões (4, 8, 17-19). Incomodativa, de acordo com Frampton, J. E. (2019), a psoríase pode

ter um impacto negativo significativo na saúde e no bem-estar quer físico quer psicológico do doente, reduzindo a sua qualidade de vida (22).

A produção e ativação das células T contribui para a hiperproliferação de queratinócitos e consequentemente para a formação de placas (17, 23). A gravidade da doença depende significativamente da extensão das lesões, que se caracterizam por placas vermelhas e escamosas que podem estar distribuídas por áreas corporais localizadas ou numa extensão que envolve quase a totalidade da superfície corporal (10).

Trata-se de uma patologia que, apesar de na maioria dos doentes a doença se manifestar de uma forma benigna e as manifestações clínicas serem predominantemente cutâneas e articulares, esta condiciona não só física, como também emocional e socialmente os doentes, com um impacto considerável na sua qualidade de vida. É conhecido que os doentes com psoríase vivenciam situações de estigma social, o que poderá ter efeitos em termos de saúde mental, causando depressão ou ansiedade (11, 15, 19, 24). A psoríase pode estar ainda associada a outras comorbilidades, como a obesidade, a diabetes, a hipertensão arterial, a colite, a artrite reumatoide, a dislipidemia e a doença de Crohn (10, 14, 25). O impacto na vida sexual dos doentes pode ser igualmente significativo e chegar a 71% dos casos (15).

Atualmente, a psoríase é uma das doenças dermatológicas mais desafiantes, não só pelo seu carácter crónico e o impacto que representa na qualidade de vida e estado emocional do doente, como também pela existência de terapêuticas com custos, efeitos adversos e formas de atuação diferentes. Esta realidade exigirá do dermatologista uma partilha de informação esclarecida, de forma a criar uma empatia com o doente que facilite a adesão deste à terapêutica, na consciência de que apenas se poderão minimizar os efeitos da doença (26).

Um dos grandes desafios no tratamento de doentes com psoríase será educá-los e às suas famílias, de maneira que entendam que a psoríase será provavelmente uma condição vitalícia que, na melhor das hipóteses, poderá ser controlada, mas não curada. Acredita-se que quanto melhor os doentes e os seus familiares entenderem a psoríase, melhor será o seu grau de adesão ao tratamento (27).

3.1 Epidemiologia

A psoríase parece afetar entre 2 a 4% da população da Europa e América do Norte (10-12, 15, 16, 22, 25, 27, 28) e entre 1% a 3% da população mundial, sendo uma das doenças crônicas da pele mais comuns e mais investigadas em meio científico (8, 21). Não é, por isso, de estranhar que o Conselho Executivo da *Organização Mundial da Saúde* (OMS) (29) tenha recomendado à 67ª Assembleia Mundial da Saúde, em maio de 2013, uma resolução que solicita ao Diretor-Geral o aumento da consciencialização sobre a psoríase como um grande problema de saúde global. Para tal, sugeriu-se a publicação de um relatório global sobre a psoríase, que incluísse a incidência e a prevalência globais, enfatizando a necessidade de mais pesquisas sobre a doença e a identificação de abordagens bem-sucedidas, até ao final de 2015 (29).

Esta doença tem a mesma prevalência em homens e mulheres (16). Embora possa ocorrer em qualquer idade (12, 13), a maior incidência situa-se entre os 20 e 30 anos, sendo menor a prevalência entre os 50 e 60 anos (16). A idade de início varia desde a infância até a velhice (2). De acordo com Hoegler, K. M. *et al.* (30), a psoríase pustulosa generalizada pode afetar pessoas de qualquer idade, mas a sua manifestação tende a situar-se, em média, por volta dos 50 anos. No entanto, em doentes com antecedentes familiares de psoríase o aparecimento pode ser mais precoce, havendo uma preponderância no sexo feminino. Entre as crianças, este tipo de psoríase tem uma incidência de 0,6% a 7% de todos os casos de psoríase (30).

3.2 Fatores de risco

Existem alguns fatores que podem aumentar a probabilidade de uma pessoa vir a desenvolver Psoríase ou piorar o quadro clínico já existente, nomeadamente genéticos e ambientais (2, 3, 18, 19, 31).

No que se refere a fatores genéticos, assume particular relevância o facto de já existir um histórico familiar, sendo que existe um risco de cerca de 10 vezes maior para familiares de primeiro grau (15). Dipiro *et al.* (2008) (2), referem que a maior parte dos doentes com psoríase tem pelo menos um familiar direto que sofre da patologia (2).

Relativamente a fatores ambientais, certos fatores tais como o clima, o stress, a ingestão de álcool, o tabagismo, infeções várias, traumas e o consumo de drogas podem agravar a doença. Existem igualmente evidências de que as estações climáticas mais quentes e a luz solar melhoram os sintomas da psoríase em 80% dos doentes, contrariamente aos 90% que registam um agravamento no tempo frio, uma vez que a pele fica mais seca (2, 23). No que se refere ao stress, um número expressivo de doentes menciona o aparecimento ou agravamento das lesões após vivenciar momentos de stress agudo. Tais situações de stress chegam a verificar-se em cerca de 40% dos doentes com psoríase e a agravar a sua manifestação em 88% dos casos. A psoríase também poderá desencadear stress emocional resultante da sua aparência e do constrangimento que o doente sente em relação às próprias lesões causadas pela doença (2, 19), havendo ainda a possibilidade do desenvolvimento de um comportamento suicida (16).

Outro dos fatores apontados pela literatura da especialidade é a obesidade. O excesso de peso parece potenciar o risco de desenvolver psoríase, na medida em que pode induzir no tecido adiposo uma produção excessiva de múltiplas citocinas pró-inflamatórias implicadas na patogénese da psoríase. Doentes com psoríase tendem a apresentar peso acima do ideal (8, 32).

Encontram-se ainda referências a infeções diversas, bacterianas e virais, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como reações a medicamentos, sendo os mais comuns os antimaláricos (ex. cloroquina), medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial (ex. propranolol e outros betabloqueadores) e o lítio (para tratamento do transtorno bipolar) (2).

Por último, o consumo de bebidas alcoólicas e o tabagismo estão contraindicados, pois tendem a piorar lesões existentes (2, 19). Sobre estas dependências, o consumo de álcool parece influenciar mais a progressão da doença nos homens, enquanto a associação entre o consumo de tabaco e a psoríase é maior entre as mulheres (2).

3.3 Fisiopatologia

A psoríase caracteriza-se como uma doença inflamatória crónica multissistémica imuno-mediada, com base genética complexa, também influenciada por fatores ambientais. De

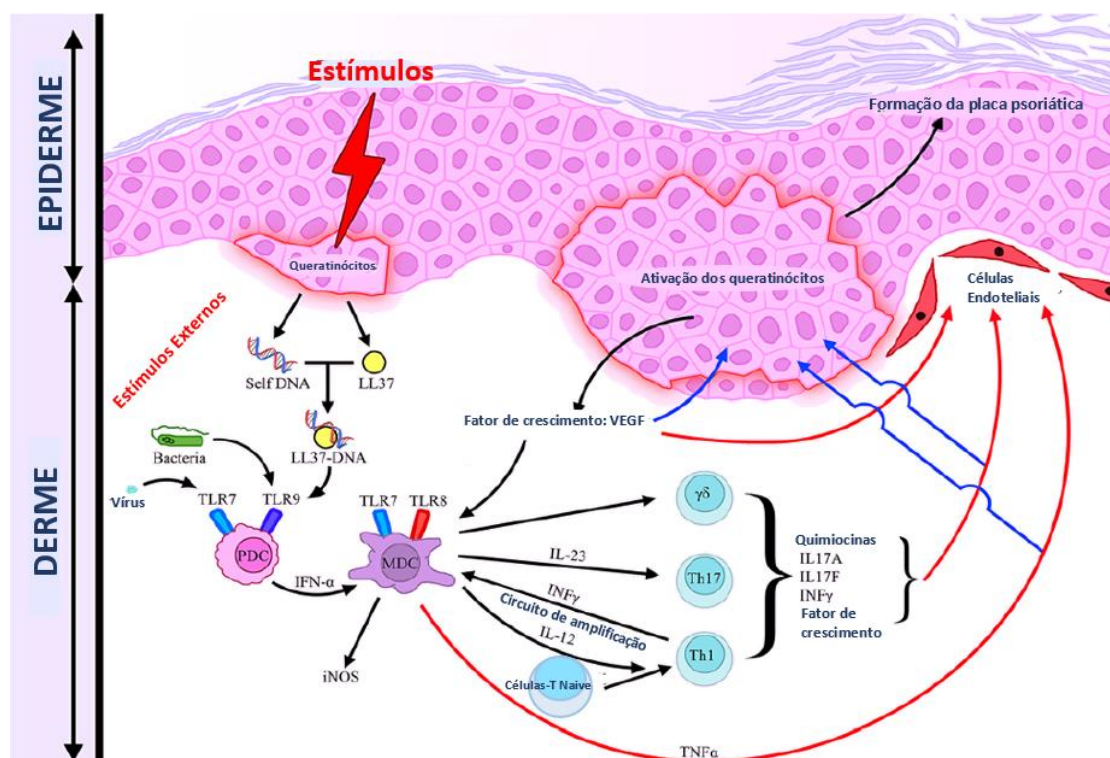
facto, embora a genética desempenhe um papel importante na psoríase, por si só, pessoas com suscetibilidade genética podem não desenvolver a doença (11, 17).

De acordo com Camisa, C. (2004) (33), a Psoríase resulta de uma proliferação excessiva da epiderme, juntamente com mudanças inflamatórias e vasculares, que ocorre em resposta a uma combinação de pressões genéticas e ambientais, embora o processo fisiopatológico não seja ainda completamente conhecido (33). No entanto, está estabelecido que a patogénese da doença resulte da interação de diversos fatores, designadamente a disfunção do sistema imunológico (adaptativo e inato), com aumento concomitante da produção de citocinas pró-inflamatórias que ativam os linfócitos T, as principais células envolvidas na formação das lesões psoriáticas, com consequente hiperproliferação dos queratinócitos (11, 32). A doença, apesar de resultar da desregulação dos linfócitos T auxiliares (Th1/Th17), o seu desenvolvimento é multifatorial, existindo múltiplos fatores de suscetibilidade num indivíduo geneticamente de risco. A combinação de tais fatores de suscetibilidade juntamente com a predisposição genética resulta numa rede interativa entre células imunes e mediadores da resposta inflamatória, as citocinas, que afetam as células da pele e causam a doença (34). O estímulo inicial para a hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias continua desconhecido (11).

No entanto, já existem evidências que explicam a existência de um processo gradual de inflamação psoriática, também muitas vezes referida como cascata inflamatória, que envolve vários acontecimentos, nomeadamente a ativação dos linfócitos T e a migração para a pele (17, 21). Deste modo, o processo inicia-se pela ativação dos queratinócitos que, por sua vez, promovem a formação do complexo LL-37-DNA, correspondente ao péptido antimicrobiano libertado pelos queratinócitos e self-DNA (16, 21). Este complexo juntamente com partículas bacterianas e virais externas ativam recetores de superfície *toll-like*, nomeadamente o TLR7 e TLR9, que estimulam células dendríticas plasmocitóides (PDC), presentes na pele como células de *Langerhans* (21). A sua estimulação será responsável pela produção do interferão α (INF- α) que é um indutor das lesões psoriáticas, diferenciando-se em células dendríticas mieloides (MDC) (21). Esta interação das células dendríticas produz uma sinapse imunológica que causa um

excesso da expressão de citocinas, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o interferão gama (INF- γ), as interleucinas, as quimiocinas e os fatores de crescimento, que estimulam a resposta imunitária e o fator de crescimento endotelial vascular (11). Simultaneamente, as células dendríticas reposicionam-se nos nódulos linfáticos, apresentando antígenos que induzem a diferenciação de células T *naive* em células T auxiliares 17 e 1 (Th17 e Th1), por ação das interleucinas 12 e 23 (IL-12; IL-23) (16, 17, 21). Outras células T implicadas no processo da fisiopatologia da psoríase são as células T gama-delta ($\gamma\delta$) presentes na derme que expressam recetores IL-23, tornando-os suscetíveis à ação das citocinas, com consequente libertação de IL-17 (17, 21). Por fim, os linfócitos T helper proliferam, entram na circulação sanguínea e através das interações com células endoteliais dos vasos sanguíneos migram até à pele, produzindo INF- γ (Th1), TNF- α (Th1 e Th17), IL-17 (Th17), que estimulam a mitose dos queratinócitos, promovendo uma hiperproliferação dos mesmos. Os queratinócitos migram para a epiderme, originando uma camada mais grossa e em constante renovação que, leva à ativação excessiva e produção de placas psoriáticas, resultando no ciclo vicioso inflamatório da psoríase. A pele de doentes com psoríase parece funcionar, assim, como um órgão linfóide. (11, 16, 17, 21, 35-37). Assim sendo, a alteração dos queratinócitos e a sua proliferação permitem que as manifestações típicas da psoríase surjam, embora a psoríase não corresponda apenas a uma disfunção dermatológica local, mas, pelo contrário, traduz uma resposta inflamatória sistémica e complexa resultante das interações entre as células dérmicas locais e as células do sistema imunitário (38).

A figura 3.1 procura representar a evolução descrita da lesão psoriática.



Legenda: LL37- catelicidina - Peptídio antimicrobiano, TLR- receptores toll-like, PDC- células dendríticas plasmocitoides, MDC – células dendríticas mieloides, IL- interleucinas, Th- linfócitos T auxiliares, INF-γ- interferon gama, TNFα- fator de necrose tumoral α, iNOS- enzima induzida de óxido nítrico sintetizado

Figura 3.1 – Esquema da evolução da lesão psoriática, adaptado de Benhadou et al. (2019) (21).

Primeiro ocorre a ativação dos queratinócitos, formando o complexo LL-37-DNA que estimula as células dendríticas plasmocitoides, as PDC. De seguida, ocorre a diferenciação em células dendríticas mieloides as MDC e uma sinapse imunológica. Por fim, assiste-se à hiperproliferação de queratinócitos que migram para a epiderme, provocando uma camada mais grossa e em constante renovação de placas psoriáticas.

Neste processo complexo e vicioso, os estímulos externos e/ou internos promovem a ativação do sistema imunológico inato e adaptativo, o que resulta na hiperproliferação e anormal diferenciação de queratinócitos, dois dos fatores críticos da desregulação fisiopatológica subjacente à psoríase (17). Participam as células T, as células dendríticas, as células NK (*natural killer*) e os macrófagos, juntamente com os queratinócitos e as células endoteliais (16). Os queratinócitos, as células dendríticas, os macrófagos, os mastócitos e as células endoteliais, que constituem o sistema inato, interagem com células do sistema imune adaptativo, os linfócitos T, dando origem à cascata inflamatória que leva ao desenvolvimento da chamada placa psoriática. De facto, a psoríase envolve uma complexa desregulação de quase todos os tipos de células da pele, causando a resposta entre as células do sistema imunitário inato e adaptativo que originam o processo inflamatório. Daí esta patologia ter passado a ser encarada como multissistémica (11, 17, 34, 35, 38-40).

Situações traumáticas, fármacos ou infecções podem ativar os queratinócitos que, por sua vez, produzem interleucina 1- β (IL1 - β), interleucina -6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteínas de choque térmico, como a Hsp70, desenvolvendo um processo inflamatório local, responsável pela ativação das células dendríticas, as células de *Langerhans*, as principais células apresentadoras de antígenos localizadas na derme e na epiderme (38).

Além disso, a presença de neutrófilos, devido à liberação de IL-6, também influencia o processo inflamatório nos queratinócitos nas áreas afetadas. Esse processo acarreta a formação de placas eritemato-escamosas, em que as escamas são secas, de cor branca ou prateada, estratificadas e aderentes, com bordas bem delimitadas, que podem ocasionalmente ser pruriginosas, com dimensões variáveis (17, 36, 37).

No entanto, segundo Benhadou *et al.* (2019) (21), ainda existem dúvidas acerca da sequência exata dos eventos causadores da psoríase. Estes autores acreditam que durante a manifestação de psoríase, o crescimento de queratinócitos é promovido pela ativação de um mensageiro químico produzido por uma célula chamado agente autócrino. Este agente envolve vários fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento semelhante à insulina, o fator de crescimento de queratinócitos, o fator de crescimento transformador α (TGF- α), a anfiregulina e os membros da família inibidora de TGF- β . Apesar do papel crucial das células T ativadas no desenvolvimento e persistência das lesões psoriáticas, a fisiopatologia da doença não pode ser explicada exclusivamente pelo papel dos linfócitos T. Outras células da pele, incluindo, os queratinócitos e as células dendríticas, contribuem para o desenvolvimento de placas psoriáticas. Esta contribuição celular aliada a uma forte e complexa influência genética estão na base da patologia. No entanto, apesar da sequência exata dos eventos que levam ao início da psoríase permanecer desconhecida, a identificação precoce de sintomas e o papel desempenhado pelos queratinócitos podem fornecer terapêuticas novas e promissoras para a sua prevenção e controle (21).

Dada a complexidade da fisiopatologia da psoríase, torna-se pertinente elencar mais detalhadamente as inúmeras células mediadoras que estão subjacentes ao processo de desenvolvimento da psoríase, apresentando-se de seguida o quadro 3.1:

Quadro 3.1 – Células mediadoras do processo de desenvolvimento da Psoríase, adaptado de Krueger, G. & Ellis, C.N. (2005) (41), Georgescu, S-R. *et al* (2019) (16), Deng, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2016) (17) e Benhadou, F. *et al.* (2019) (21).

Células envolvidas		Citocina libertada	Envolvimento no processo de desenvolvimento da Psoríase
Células Dendríticas		IL-12	Induz a diferenciação de linfócitos T ativados em linfócitos Th1 que produzem INF-, TNF- e IL-2
		IL-23	Induz a diferenciação de linfócitos T ativados em linfócitos Th17, secretoras de IL-17, IL-22 e TNF-.
Células T	NK	INF- γ , TNF IL-22	São um subgrupo diferenciado de células T, que interagem com células alteradas e com macrófagos e células dendríticas. Libertam citocinas, tais como INF- γ , TNF e IL-22
	NKT	Inf- γ	Células inatas que partilham características das NK e das células T e que libertam as citocinas INF- γ .
	$\Gamma\delta$	IL-17	Expressam recetores IL-23, tornando-os suscetíveis à ação de citocinas que libertam IL-17.

Linfócitos Th1	INF- γ	Atua na hiperproliferação de queratinócitos, por inibição da sua apoptose, e células endoteliais, aumentando a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) no endotélio vascular, o que facilitará a migração de linfócitos T.
	TNF α	Aumenta a proliferação dos queratinócitos. Estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, macrófagos e moléculas de adesão de células endoteliais vasculares. Promove a angiogénese, que corresponde ao processo de desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes; aumenta a expressão de ICAM-1 no endotélio vascular, o que facilita a migração de linfócitos T.
	TGF α	Atua na proliferação dos queratinócitos, estimulando a produção do fator de crescimento do endotélio vascular/fator de permeabilidade vascular (VEGF/VPF), promovendo a angiogénese e maior permeabilidade vascular.

Linfócitos Th17	TNF α	Estimula a proliferação dos queratinócitos. Promove a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas e a angiogénese. Aumenta a expressão de ICAM-1 no endotélio vascular, o que facilita a migração de linfócitos T.
	IL-17	Estimula a hiperproliferação dos queratinócitos. Promove a produção de mediadores inflamatórios e péptidos antimicrobianos, amplificando a resposta inflamatória.
	IL-22	Promove a hiperproliferação de queratinócitos e facilita a sua migração, aumentando a espessura epidérmica característica da Psoríase.

Queratinócitos	TGF α	O TGF α (fator de crescimento transformador alfa) estimula a proliferação dos queratinócitos, agindo nos mesmos para estimular a produção de VEGF/VPF, o que promove a angiogénese e maior permeabilidade vascular.
	TGF- β	O TGF- β (fator de crescimento transformador inibitório beta) interage com moléculas do EGF-R (recetor do fator de crescimento epidérmico), estimulando a proliferação de queratinócitos presentes em doentes com Psoríase.
	IL-1	Aumenta a expressão de ICAM-1 no endotélio vascular, facilitando a migração de linfócitos T.
	IL-6	Estimula a proliferação de queratinócitos.
	IL-8	Estimula a proliferação de queratinócitos; agente quimiotático que atrai e acumula neutrófilos intra epidérmicos.
	Anfiregulina	Promove a proliferação de queratinócitos; interage com moléculas do EGF-R (recetor do fator de crescimento epidérmico), estimulando a proliferação de queratinócitos presentes em doentes com Psoríase.

A Psoríase pode também atingir, para além da pele, as unhas e, algumas vezes, as articulações. As formas clínicas da psoríase têm características específicas, mas podem ser sobrepostas e estar ou não associadas à artrite psoriática (15). Neste sentido, a sua manifestação clínica pode variar de acordo com os subtipos da doença, nomeadamente,

a psoríase em placas (vulgar), a psoríase invertida, a psoríase em gotas (gutata), a psoríase eritrodérmica, a psoríase pustulosa, a psoríase palmoplantar, a psoríase ungueal e a artrite psoriática, que serão objeto de desenvolvimento no capítulo seguinte.

3.4 Caracterização dos subtipos de Psoríase

3.4.1 Psoríase em placas

A forma mais comum da doença é a psoríase vulgar ou em placas, podendo manifestar-se em cerca de 90% dos casos (12, 15-17, 42). A descamação é o principal sinal relatado por cerca de 92% dos doentes (15). Apresenta-se através de placas escamosas bem demarcadas, secas e aderentes, de cor avermelhada, por vezes cobertas por escamas prateadas, e bem delimitadas, as quais possuem grau de extensão e de infiltração variáveis, e geralmente atingem a pele de forma simétrica. O número, o tamanho e a extensão das lesões é bastante variável de doente para doente e em diferentes fases de evolução da doença, muito embora afetem geralmente os membros, principalmente na zona dos joelhos, cotovelos, pés, mãos, unhas, o couro cabeludo, a região lombo-sacra, região genital e o umbigo, podendo comprometer toda a pele do corpo. Estas lesões provocam comichão, causam dor inclusivamente nos genitais e dentro da boca do doente e, nos casos considerados mais graves, a pele ao redor das articulações pode rachar e sangrar. A sua evolução é crónica, manifestando períodos de exacerbação e acalmia (12, 16, 25, 33, 34, 42-47).

A psoríase em placas, quando observada no couro cabeludo, atinge aproximadamente 80% dos doentes. A psoríase do couro cabeludo pode estender as suas lesões para além da linha do cabelo, atingindo a face, pescoço ou regiões retro auriculares. É igualmente comum a redução da densidade do cabelo nas zonas com placas psoriáticas (33, 42-44).

O couro cabeludo demonstra ser mais sintomático comparativamente com as outras formas da doença, sendo habitual a sensação de prurido, a presença de grandes lesões de pele avermelhada (eritema) e as placas espessas, assimétricas, de cor branco-prateado, constituídas por “escamas” ou “caspa” e consequente descamação das mesmas (figuras 3.2-3.5) (33, 34, 43, 44).



Figura 3.2 - Psoríase em placas na região da cabeça, adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2013) (44)



Figura 3.3 - Psoríase em placas na região das pernas, adaptado de Morris-Jones, R. (2014) (34)



Figura 3.4 - Psoríase em placas, adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2013) (44)



Figura 3.5 - Psoríase em placas na região dos joelhos, adaptado de Morris-Jones, R. (2014) (34)

Existem algumas variantes clínicas da psoríase em placas, dependendo da morfologia das lesões, particularmente aquelas associadas à hiperqueratose macroscópica. A psoríase rupiíide caracteriza-se por lesões pequenas, com hiperqueratose concêntrica. A psoríase ostrácea, cujas lesões hiperqueratósicas apresentam um centro concavo semelhante a um anel ou a uma concha de ostra. Finalmente, a psoríase elefantina é uma forma incomum caracterizada por placas grandes e espessas, geralmente nas extremidades inferiores (12).

Cerca de 80% dos casos de psoríase em placas são considerados leves a moderados e tendem a melhorar com tratamento tópico. Já os casos considerados graves correspondem a 20%-30% e frequentemente necessitam de terapêutica sistêmica. (15)

3.4.2 Psoríase pustulosa

A psoríase postular ou pustulosa, uma das menos comuns, é uma variante aguda distinta da psoríase, que é geralmente precedida por outras formas da doença. As suas manifestações agudas são caracterizadas por febre que dura por vários dias e uma erupção generalizada repentina de pústulas estéreis de 2 a 3 mm de diâmetro (12). Podem-se verificar lesões eritemato-escamosas e pustulosas (pequenas “bolhas” cheias de pus), podendo aparecer manchas em todas as partes do corpo, nomeadamente no tronco, ou concentrar-se em áreas menores, como pés e mãos (figuras 3.6 e 3.7).



Figura 3.6 - Psoríase pustulosa nas palmas das mãos, adaptado de Morris-Jones, R. (2014) (34)



Figura 3.7 - Psoríase pustulosa na palma da mão, adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2013) (44)

Este tipo de psoríase surge frequentemente em doentes com patologia anterior de psoríase em placas ou vulgar, mas pode também manifestar-se em doentes sem qualquer histórico desta patologia (12, 34, 42, 44, 45, 47). No entanto, a psoríase pustulosa parece ser mais tipicamente observada em doentes pediátricos do que adultos. Os bebés e as crianças menores de dois anos de idade podem apresentar assaduras psoriáticas, uma erupção cutânea claramente demarcada na área da fralda seguida por uma disseminação mais generalizada de lesões típicas de psoríase (27).

As lesões da psoríase postular ou pustulosa desenvolvem-se rapidamente, formando bolhas cheias de pus poucas horas depois da pele se tornar vermelha. Essas bolhas normalmente secam dentro de um ou dois dias, mas podem reaparecer durante vários dias ou semanas, ocasionando febre, calafrios, fadiga e prurido intenso (33, 34, 43, 44, 46). Quando a doença se prolonga, as pontas dos dedos podem ficar atróficas. O eritema que envolve as pústulas, muitas vezes dissemina-se e torna-se confluyente, levando à eritrodermia (12). As lesões causadas pela psoríase postular podem desenvolver-se de tal modo rápido, que chegam a ameaçar a vida do doente (42).

A psoríase postular ou pustulosa revela geralmente sinais sistémicos proeminentes que podem ter complicações potencialmente fatais, como hipocalcemia, infeção grave bacteriana, sepse e desidratação. Este tipo de psoríase grave pode ser difícil de

controlar, exigindo, por isso, uma terapêutica imediata e potente de forma a evitar risco de vida e/ou outras complicações (12).

3.4.3 Psoríase Invertida

A psoríase invertida é caracterizada por manchas inflamadas e vermelhas, sem escamação evidente, que atingem, principalmente, as áreas mais húmidas do corpo, onde normalmente se formam dobras, como nas axilas, virilhas, por baixo dos seios e ao redor dos órgãos genitais e no pescoço. No caso de pessoas com obesidade, esse tipo de psoríase pode ser agravado, bem como quando há sudorese excessiva e atrito na região. A designação desta forma de psoríase resulta de uma localização “inversa” das lesões cutâneas, ou seja, privilegiando as pregas (axilas, virilhas e região infra mamária) (12, 33, 43-47).

A figura 3.8 ilustra a região submamária, zona em que a humidade e o calor fazem com que as escamas acabem por estar abatidas e caídas, manifestando-se no seu lugar um eritema.

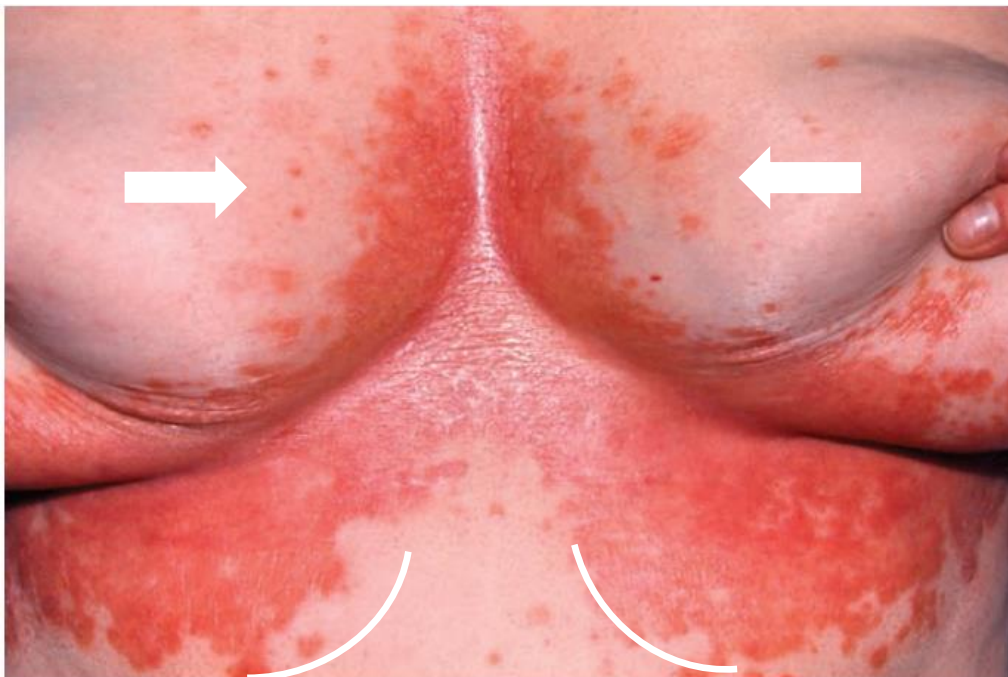


Figura 3.8- Psoríase invertida, adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2013) (44)

3.4.4 Psoríase Gutata

A psoríase gutata ou em gota é menos frequente e afeta sobretudo crianças e jovens ou pessoas com menos de trinta anos, e surge, por vezes, na sequência de uma infeção do trato respiratório bacteriana por estreptococos, como a faringite (dor de garganta) (34). Estudos reportam que um terço das crianças com psoríase gutata podem acabar por desenvolver mais tarde psoríase em placas, afetando-as em zonas que são mais invulgares nos adultos, como é o caso da face (42). Este tipo de psoríase aparece geralmente de forma súbita, com lesões eritematodescamativas de pequenas dimensões (em forma de gota), que são cobertas por uma fina “escama”, com formas semelhantes e no mesmo estado de evolução, ocupando preferencialmente áreas extensas do tronco e membros (figuras 3.9 e 3.10), poupando a palma das mãos e as plantas dos pés. As lesões podem desaparecer definitivamente após o primeiro episódio ou evoluir para uma psoríase vulgar ou em placas em alguns doentes (34, 42-47).

Os doentes com um historial clínico de psoríase em placas crónica podem desenvolver lesões gutatas, com ou sem agravamento das suas placas (12).



Figura 3.9 - Psoríase gutata, adaptado de Morris-Jones, R. (2014) (34)



Figura 3.10 - Psoríase gutata, adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2013) (44)

3.4.5 Psoríase Ungueal

É um tipo de psoríase comum que ocorre em cerca de 50% dos doentes diagnosticados, com uma incidência vitalícia de 80–90% (42).

A psoríase ungueal afeta os dedos e unhas das mãos e dos pés, o que leva em muitos casos a uma impotência funcional, dor e stress psicológico, com repercussão na qualidade de vida dos doentes. Ainda que as lesões cutâneas possam demorar anos para aparecer e as alterações possam ser consideradas leves, as mesmas incluem corrosão e descoloração, na forma de manchas amarelas ou acastanhadas, sob a lâmina ungueal. Deste modo, a unha cresce de forma anormal, engrossa e escama, perdendo a cor e surgindo depressões puntiformes ou manchas amareladas. Numa fase mais avançada da patologia, a psoríase ungueal pode resultar na distrofia total das unhas, causando o seu descolamento ou esfarelamento (42-45, 47).

As figuras 3.11 e 3.12 mostram o processo evolutivo da psoríase ungueal, em que a corrosão, a escamação e a descoloração das unhas são visíveis, bem como estrias transversais e longitudinais.



Figura 3.11 - Psoríase ungueal, adaptado de Morris-Jones, R. (2014) (34)



Figura 3.12 - Psoríase ungueal, adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2013) (44)

3.4.6 Psoríase Eritrodérmica

Este é o tipo menos comum das psoríases, com lesões generalizadas em quase todo o corpo, como o rosto, as mãos, os pés, as unhas, o tronco e as extremidades (12), manifestando-se através de manchas vermelhas e inflamadas que podem causar comichão ou sensação de ardor intenso, levando a manifestações sistémicas e podendo ameaçar a própria vida do doente (figura 3.13).

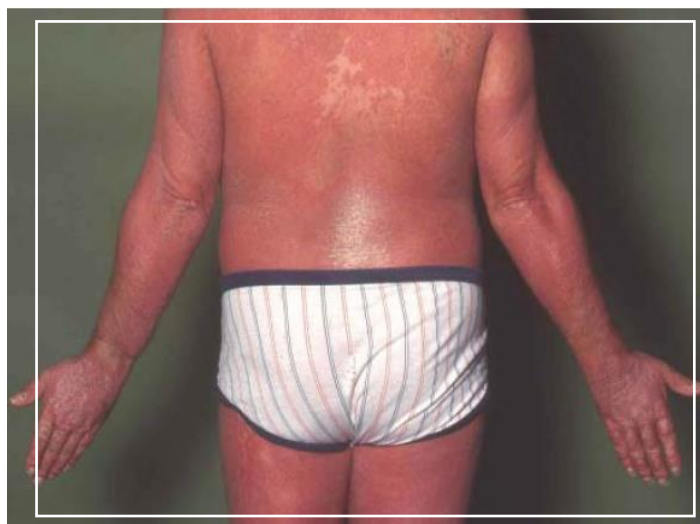


Figura 3.13 - Psoríase eritrodérmica, adaptado de Morris-Jones, R. (2014) (34)

Segundo alguns autores (47), a psoríase eritrodérmica é uma patologia aguda na qual mais de 90% da superfície total do corpo fica eritematosa e inflamada. De facto, a

descamação pode evoluir para descamação universal ou muito extensa, podendo ter um aumento até ao ponto de todo o corpo ficar afetado (47).

A psoríase eritrodérmica é podem causar comichão ou sensação de ardor intenso, levando a manifestações sistémicas o que pode exigir tratamento urgente sob os cuidados de um especialista em dermatologia (34, 43, 47). Embora seja possível encontrar todos os sintomas mais evidentes da psoríase, o eritema é a característica mais proeminente e a descamação é diferente em comparação com a psoríase estacionária crónica. Em vez de escamas espessas, aderentes e brancas, ocorre uma descamação superficial. Os doentes com este tipo de psoríase perdem calor corporal por causa da vasodilatação, comprometendo-se a termorregulação e isso pode causar hipotermia. Daí os doentes queixarem-se de sensação de frio e poderem ter inclusivamente febre (12, 44).

Deste modo, as complicações da psoríase eritrodérmica resultam do aumento do fluxo sanguíneo cutâneo e perda de fluído, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, hipotermia, desidratação, baixa proteína e consequente edema, infeção secundária e até morte (12, 34, 45).

São vários os fatores que podem desencadear este tipo de psoríase, dentre eles tratamentos intempestivos com o uso ou retirada abrupta de corticosteroides, infeções, queimaduras graves, ingestão excessiva de álcool, antimaláricos, lítio e baixo teor de cálcio ou outro tipo de psoríase que foi mal controlada (34).

A psoríase eritrodérmica parece ter duas formas de manifestação. Na primeira forma, a psoríase em placas pode piorar e envolver quase toda a superfície da pele, sendo que em termos de tratamentos os doentes respondem à terapia. Na segunda forma, a psoríase eritrodérmica pode surgir repentina e inesperadamente ou resultar de uma intolerância a uma terapêutica externa (12).

3.4.7 Artrite Psoriática

A artrite psoriática pode estar relacionada com qualquer forma clínica de psoríase e, além de apresentar inflamação na pele e descamação, também é caracterizada por

fortes dores nas articulações, podendo causar rigidez progressiva. Surge principalmente nas articulações dos dedos das mãos e dos pés e ainda na coluna vertebral. Às articulações destes doentes está associada dor, dureza e inflamação. Cerca de 10-30% dos doentes desenvolvem este tipo de psoríase. Esta traduz-se por dor e deformidade, por vezes bastante debilitante, nas pequenas (mãos e pés) (figuras 3.14 e 3.15) ou grandes (membros e coluna) articulações. Pode manifestar-se em qualquer momento da vida do doente, mas é mais provável manifestar-se entre os 30 e os 50 anos. Sabe-se que as pessoas com psoríase mais grave têm maior probabilidade de sofrer de artrite (43-45, 48).

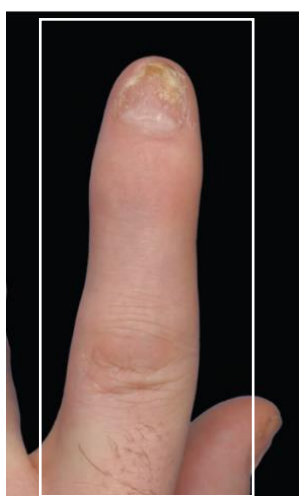


Figura 3.14 - Artrite psoriática, adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2013) (44)



Figura 3.15 - Artrite psoriática, adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., Saavedra, A. P. (2013) (44)

Os critérios de classificação da artrite psoriática (CASPAR) consistem na observação da doença sob, pelo menos, três das seguintes categorias: a psoríase atual, a história de psoríase, a história familiar de psoríase, a dactilite, a formação do osso novo just-articular formação, a negatividade do fator reumatoide e a distrofia ungueal. Todas as características marcam um ponto cada uma, à exceção da psoríase atual, que corresponde a dois pontos. Um total de 3 ou mais pontos indica a artrite psoriática (quadro 3.2). Os tratamentos mais recomendados para este tipo de psoríase são os fármacos anti-inflamatórios não esteroides, o metotrexato, a sulfassalazina, a leflunomida, os inibidores de PGe4 e os agentes anti-TNF- α (27).

Quadro 3.2 - Critérios de classificação da artrite psoriática (CASPAR), adaptado de Madeira, M. & Santos, H. (49) e de Juarez, B. (50)

Diagnóstico de Artrite Psoriática		
Categorias	Pontuação	Verificação
Psoríase (uma das seguintes)		
Atual	2	Atual () Sim
Antecedente pessoal ou familiar	1	Pessoal () Sim Familiar () Sim
Distrofia ungueal psoriática típica	1	() Sim
Fator reumatoide negativo	1	() Sim
Dactilite atual ou passada	1	Atual () Sim Passada () Sim
Evidência radiográfica de formação óssea justa-articular	1	() Sim
Total:		

3.4.8 Psoríase Palmo-plantar

A psoríase palmo-plantar é uma variante rara da psoríase pustulosa atingindo preferencialmente as palmas das mãos e plantas dos pés (12). Pode coexistir com a psoríase em placas em aproximadamente 27% dos doentes e é mais comum em mulheres (cerca de 78%), com maior média de incidência etária nos 47 anos de idade (12). Caracteriza-se por placas bem delimitadas muito secas e grossas, que podem também estar cobertas de pequenas bolhas chamadas pústulas, o que pode causar fissuras na pele (34, 44). Estas placas têm geralmente uma tonalidade amarelada que pode ir ganhando uma cor mais escura, próxima do acastanhado (figuras 3.16 e 3.17).



Figura 3.16 - Psoríase palmoplantar, região plantar adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. (2013) (44)



Figura 3.17 - Psoríase palmoplantar na palma da mão, adaptado de Morris-Jones, R. (2014) (34)

Para além de pouco estéticas, estas lesões têm uma vincada repercussão na atividade física, porque a pele tende a rachar, sangrar e provocar dor, causando desconforto na vida quotidiana, nomeadamente dores e sangramentos nos pés, entre os dedos dos pés ou ainda entre os dedos das mãos, dificuldades em pegar em objetos, em calçar os sapatos ou em andar. O seu tratamento é complexo e, em períodos de crise psoriaca palmo-plantar, apertar a mão de uma pessoa pode tornar-se um sofrimento (34, 43). A psoríase nas mãos ou nos pés é igualmente difícil de tratar, porque localiza-se em áreas que servem para tocar, agarrar em objetos, para além de serem lavadas com muita frequência, o que pode aumentar o risco de provocar irritações suplementares. Os pés, estando fechados em sapatos, acabam por sofrer também muitos outros atritos.

3.4.9 Quadro comparativo dos quatro tipos principais de psoríase

Uma vez que os quatro tipos principais de psoríase são a *vulgaris* ou em placas, a *gutata*, a *eritrodérmica* e a *pustulosa*, torna-se relevante apresentar um pequeno quadro que permite uma distinção mais rápida entre os mesmos (quadro 3.3).

Quadro 3.3 – Manifestações Clínicas e Diagnóstico Diferencial da Psoríase, adaptado de Gudjonsson, J. E., & Elder, J. T. (2019) (12) e Torres, T. *et al* (2021) (51)

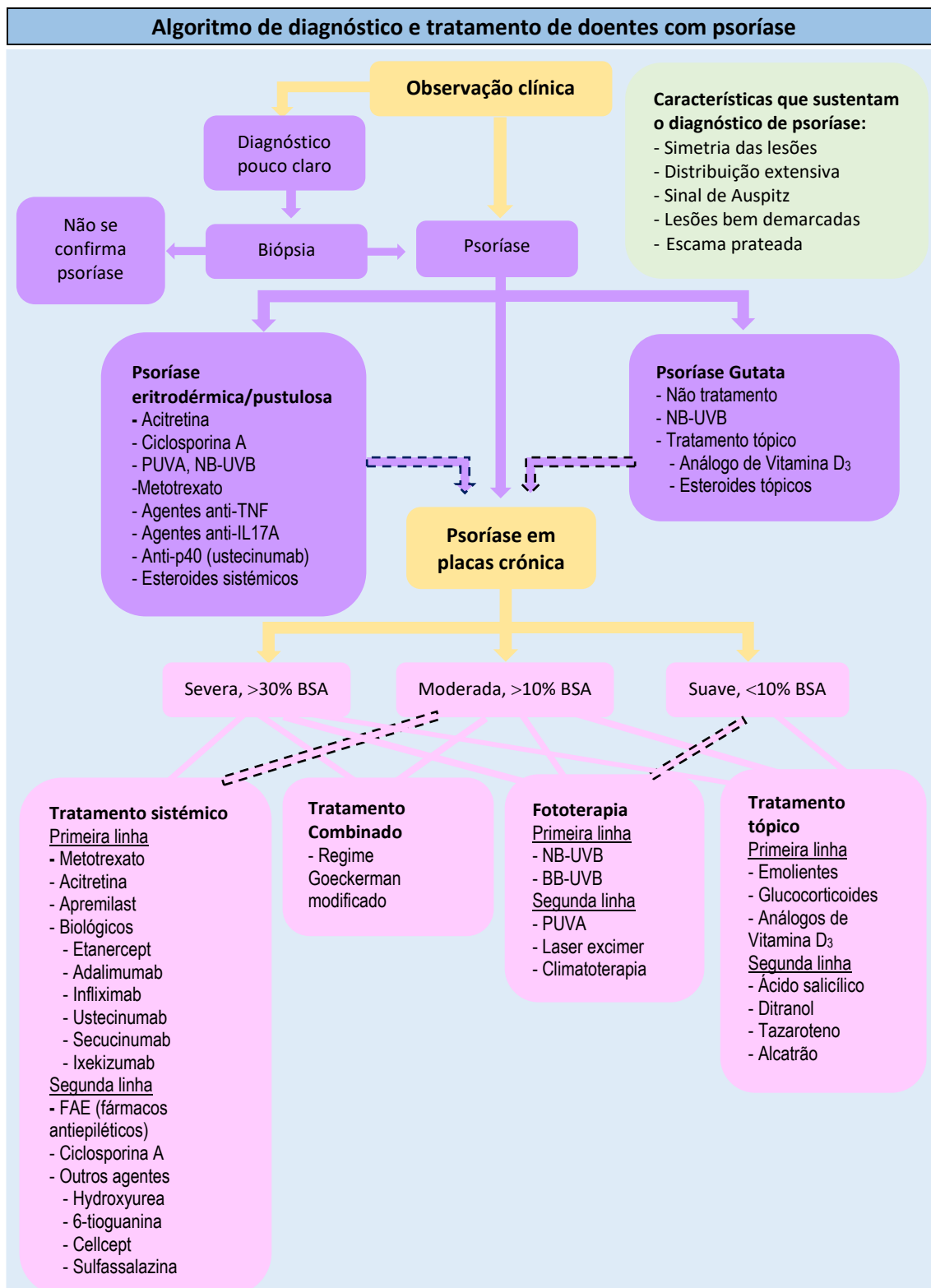
Psoríase <i>vulgaris</i> ou em placas	Psoríase gutata	Psoríase eritrodérmica	Psoríase pustulosa
<p>Manifestações Clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pápulas e placas eritematosas definidas, com escamas brancas prateadas; • Distribuição simétrica, no couro cabeludo, cotovelos, joelhos e região lombar, ainda que se possam localizar em qualquer parte do corpo; • Prurido que pode levar ao desenvolvimento de escoriações. <p>Ter em consideração:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pitiríase rubra pilar • Dermatite seborreica • Lúpus eritematoso cutâneo subagudo • Eritroqueratodermia (as placas fixas de queratodermia variabilis ou eritroqueratodermia simétrica progressiva) • Nervo epidérmico verrucoso linear inflamatório • Líquen plano hipertrófico • Líquen simples crônico • Dermatite de contato • Lúpus eritematoso cutâneo crônico/lúpus discoide eritematoso • Doença de Hailey-Hailey (flexural) • Intertrigo (flexural) • Infecção por <i>Cândida</i> (flexural) <p>Diagnóstico diferencial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Micoses fungóides; • Dermatofitias; • Dermatite seborreica. 	<p>Manifestações Clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparecimento repentino de lesões psoriáticas, arredondadas e pequenas no tronco e extremidades; • Lesões semelhantes a pequenas gotas dispersas; • Afeta com frequência crianças e adolescentes, após infecção por estreptococos ou do trato respiratório superior; • Pode evoluir para psoríase em placas. <p>Ter em consideração:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placa pequena parapsoriase • Pitiríase liquenóide e varioliformis aguda • Líquen plano • Erupção por drogas <p>Diagnóstico diferencial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sífilis secundária; • Pitiríase liquenóide crônica; • Papulose linfomatóide; • Pitiríase rósea de Gilbert. 	<p>Manifestações Clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritema generalizado, ocupando > 80% da superfície corporal; • Pode ocorrer em resultado da suspensão repentina de medicamentos como, por exemplo, corticosteroides, por reação medicamentosa ou por infecção sistêmica <p>Diagnóstico diferencial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicodermia; • Dermatite atópica; • Dermatite de contacto; • Síndrome de Sezary; • Pitiríase rubra pilar. 	<p>Manifestações Clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Múltiplas pústulas estéreis, dolorosas, com base eritematosa; • A forma generalizada é rara e requer hospitalização; • Na forma palmo-plantar encontram-se pústulas estéreis, amarelas-castanhas nos pés e nas mãos. <p>Ter em consideração:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pênfigo foliáceo • Pênfigo de imunoglobulina A • Doença de Sneddon-Wilkinson (dermatose pustulosa subcórnea) • Eritema necrolítico migratório • Pústula melanose neonatal transitória • Acropustulose da infância • Exantematoso pustuloso generalizado agudo <p>Diagnóstico diferencial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pustulose exantemática aguda generalizada; • Doença de Sneddon-Wilkinson; • Doença de Reiter; • Foliculite; • Foliculite eosinofílica.

3.5 Diagnóstico

3.5.1 Manifestações clínicas

Normalmente o diagnóstico da psoríase em placas realiza-se através de um exame físico, no qual se identificam as características das lesões em placa e raramente há o recurso a biopsia neste tipo de diagnóstico (42). No entanto, em casos atípicos ou que levantem dúvidas no diagnóstico poder-se-á recorrer à realização de biópsia de pele para confirmação (12, 15). Na maioria dos casos, o diagnóstico da psoríase recai em três categorias principais: a psoríase gutata, a psoríase eritrodérmica /pustulosa e a psoríase em placas, das quais a última é de longe a mais comum (12). O quadro 3.1 ilustra o modo em que o diagnóstico permitirá escolher a melhor terapêutica a seguir.

Figura 3.18 – Algoritmo do diagnóstico e tratamento de doentes com Psoríase, adaptado de Gudjonsson, J. E., & Elder, J. T. (2019) (12)



Legenda: PUVA- psolareno-ultravioleta A; NB-UVB- radiação ultravioleta B de banda estreita; BB-UVB- radiação ultravioleta B de banda larga; Anti-TNF- anticorpo que bloqueia o fator de necrose tumular; Anti-IL17A- anticorpo que bloqueia a citocina pró-inflamatória, produzida pelos linfócitos Th17 juntamente

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

com outras citocinas efetoras, como a IL-17F e IL-22; Anti-p40 - anticorpo monoclonal que inibe a proteína p40. As setas a tracejado indicam que os tipos de psoríase gutata, eritrodérmica e pustulosa geralmente evoluem para psoríase em placas. As escolhas terapêuticas para a psoríase em placas baseiam-se geralmente na extensão da doença. Entre os principais tipos de tratamento (tópico, fototerapia, combinado e sistêmicos), as modalidades de primeira e segunda linha são indicadas pelas linhas sólidas e pelas linhas tracejadas, respetivamente.

Menter *et al.* (2008) (45), destacam que a maior manifestação da psoríase é a inflamação crónica da pele, a qual se caracteriza por placas desfiguradas, com escamação e eritematosa, que causam dor ou mais frequentemente prurido. A psoríase é uma doença crónica cujas crises podem aumentar ou diminuir durante a vida do doente, sofrendo modificações que reagem ao início de tratamentos ou à cessação dos mesmos, registando pouca diminuição de forma espontânea (45).

No início da formação da placa psoriática, verifica-se um edema dérmico, ectasia dos vasos da papila dérmica e um infiltrado perivascular composto por células T, células dendríticas (CD), monócitos e macrófagos. De seguida, a densidade deste infiltrado perivascular aumenta e as células CD8 positivas e os neutrófilos migram para a epiderme, formando os microabcessos de Munro, característicos da psoríase. Outras alterações relevantes podem ser observadas na epiderme, nomeadamente o aumento do número de queratinócitos e o espessamento da camada espinhosa, a perda da camada granular, a disfunção do processo de cornificação que mantém os queratinócitos nucleados na camada córnea e a hiperkeratose, isto é, o espessamento da camada córnea. Ao mesmo tempo, o aumento da quantidade e a dilatação de vasos na derma papilar permitem a maior migração de células imunológicas aos locais afetados, mantendo o ciclo da doença ativo (15).

As lesões são sempre de tamanho variável (podem ser pequenas e discretas, ou generalizadas e confluentes), podendo abranger uma ampla área de superfície corporal. As zonas mais comuns são: a zona do couro cabeludo, a face, os cotovelos, as axilas, a zona lombar e umbilical, orelhas, joelhos, zona plantar, nádegas, pernas, órgão genitais e unhas (figura 3.18), podendo existir manifestações clínicas em outras zonas do corpo (4, 8, 17-19, 44).

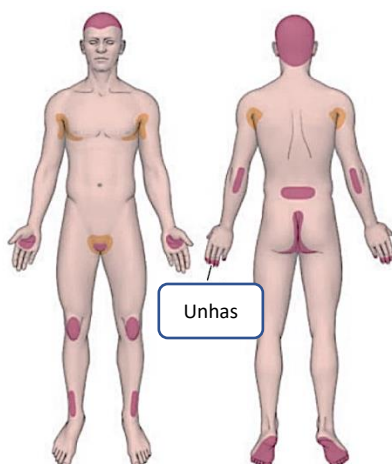


Figura 3.19 - Localizações mais frequentes das lesões psoriáticas, adaptado de Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P., (2013) (44)

Em termos de sinais e/ou sintomas reveladores de Psoríase, destacam-se as lesões vermelhas bem delimitadas com placas escamosas de cor branca acinzentada e o prurido intenso. As lesões poderão evidenciar um ponteadado hemorrágico, quando a escamação se torna mais incidente.

No entanto, não nos podemos esquecer que a psoríase é uma doença multissistêmica, sendo importante uma abordagem holística na observação mais completa do doente. Tal implica uma avaliação sistemática de todas as manifestações clínicas da psoríase, seguindo-se uma triagem cuidadosa de potenciais comorbilidades e possíveis interações medicamentosas. Idealmente, esta perspectiva abrangente permitirá um quadro mais completo dos vários problemas de saúde do doente, os quais se poderão refletir, por exemplo, na manifestação da psoríase (25).

3.5.2 Classificação de Gravidade da Psoríase

A Psoríase pode ser classificada em três categorias diferentes, dependendo da gravidade da doença, nomeadamente em ligeira, moderada e grave. Tais categorias estão relacionadas com a extensão e a localização das lesões, a limitação psicossocial que provoca no doente, as alterações significativas do estado geral do doente (ex: psoríase pustolosa e eritrodérmica) e a presença ou não de artrite psoriática (32). Cerca de 1/3 dos doentes tem uma manifestação moderada a severa da doença, o que implicará uma medicação sistémica (10).

Poderão ser usados vários métodos/instrumentos válidos para medir ou avaliar a gravidade e o impacto da Psoríase na qualidade de vida do doente, o que permitirá classificar a doença como sendo de caráter ligeiro, moderado e/ou grave, tornando-se assim fundamental a classificação da mesma, para adequar a melhor terapêutica ao indivíduo em questão. O método de medida mais usado há várias décadas em ensaios clínicos tem sido o chamado *Índice de extensão e gravidade da psoríase (PASI)*, que quantifica a área de superfície corporal afetada a par das marcas da psoríase em placas, nomeadamente a vermelhidão, a descamação e a infiltração existentes (25).

3.5.2.1 Índice da Gravidade e Extensão da Psoríase (PASI)

O método PASI é uma medida da extensão e gravidade da psoríase, nomeadamente, a gravidade do eritema, a infiltração ou espessura, a descamação e a extensão das lesões em doentes com doença disseminada, que é utilizado nos ensaios clínicos relativos ao seu tratamento (42, 52). O cálculo deve ser efetuado antes, durante e após o início do tratamento, a fim de aferir a resposta do doente ao mesmo. Quanto mais baixo for o valor, menor será a extensão e gravidade da Psoríase.

De acordo com o Pasi Training, a comprehensive guide to Psoriasis Area Severity Index (2008) (52), este método tem em consideração duas etapas fundamentais: a primeira etapa em que se faz o cálculo da BSA (área da superfície do corpo) que apresenta lesões psoriáticas e, na segunda etapa, a avaliação da severidade das lesões. Para este segundo momento, há que avaliar a vermelhidão das lesões eritematosas, o espessamento existente e a sua escamação. Todos estes cálculos são combinados em uma única pontuação (pontuação PASI) que se situa entre a faixa de 0 (sem psoríase no corpo) até à faixa 72 (considerado o caso mais grave de psoríase). Idealmente, o PASI deve ser calculado antes, durante e após o período de tratamento de modo a aferir a forma como o doente está a responder ao tratamento prescrito (15, 52).

Assim, estabelece-se uma divisão do corpo em 4 secções, sendo cada uma classificada com uma pontuação, individualmente, da seguinte forma: cabeça e pescoço; membros superiores; tronco e abdómen até às virilhas e membros inferiores incluindo a zona das nádegas. O total avaliado em cada uma das 4 secções, corresponderá ao Índice de

extensão e gravidade da psoríase (15, 52). Vejam-se as figuras 3.19 a 3.21 ilustrativas de um destes testes.




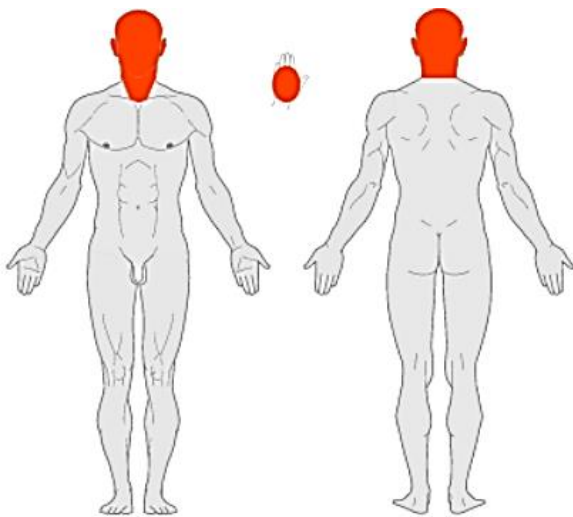



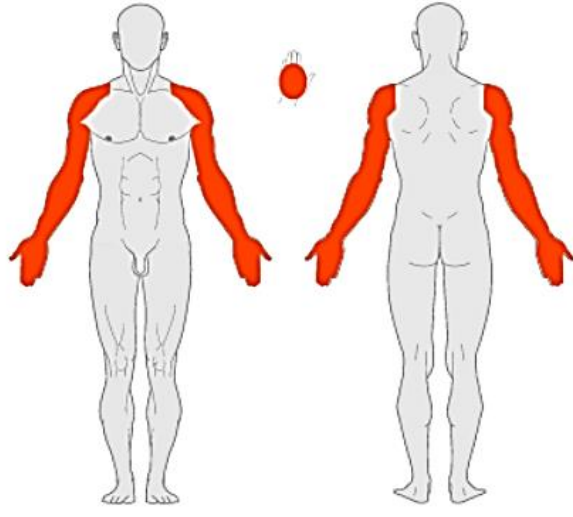
Cabeça e Pescoço	
<p>Insira a área de pele envolvida (método de palma), assim como a vermelhidão, a espessura e graus de escala para as zonas da cabeça e pescoço</p>	
Área de pele envolvida:	<input type="text" value="0.5"/> Palmas
Vermelhidão:	<input type="text" value="2"/> 
Espessura:	<input type="text" value="1"/> 
Escala:	<input type="text" value="2"/> 
	
Extremidades superiores	
<p>Insira a área de pele envolvida (método de palma), assim como a vermelhidão, a espessura e graus de escala para os braços</p>	
Área de pele envolvida:	<input type="text" value="2"/> Palmas
Vermelhidão:	<input type="text" value="1"/> 
Espessura:	<input type="text" value="2"/> 
Escala:	<input type="text" value="2"/> 
	

Figura 3.20- Exemplo de cálculo através do método PASI, adaptado de <http://www.pasitraining.com/> (acedido em 7 de setembro de 2021) (52)




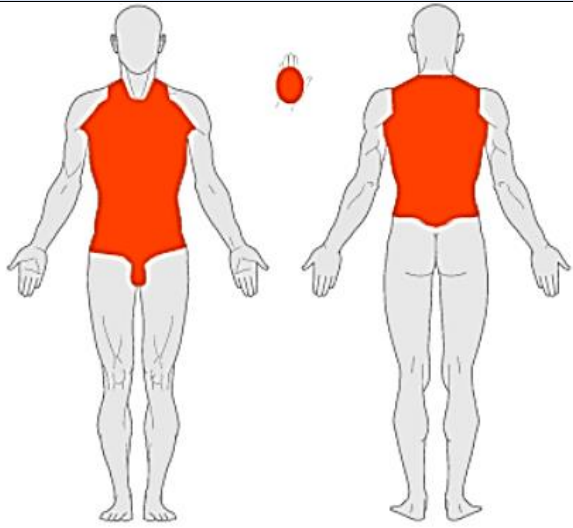



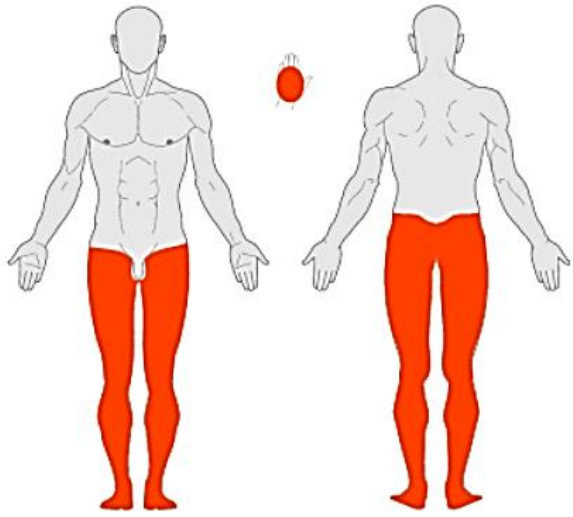
Tronco	
Insira a área de pele envolvida (método de palma), assim como a vermelhidão, a espessura e graus de escala para o tronco, incluindo as axilas e virilhas	
Área de pele envolvida:	<input type="text" value="10"/> Palmas
Vermelhidão:	<input type="text" value="2"/> 
Espessura:	<input type="text" value="2"/> 
Escala:	<input type="text" value="0"/> 
	
Extremidades inferiores	
Insira a área de pele envolvida (método de palma), assim como a vermelhidão, a espessura e graus de escala para as pernas, incluindo as nádegas	
Área de pele envolvida:	<input type="text" value="4"/> palmas
Vermelhidão:	<input type="text" value="1"/> 
Espessura:	<input type="text" value="2"/> 
Escala:	<input type="text" value="1"/> 
	
<input type="button" value="Calculate PASI Score"/>	

Figura 3.21- Exemplo de cálculo através do método PASI, adaptado de <http://www.pasitraining.com/> (acedido em 7 de setembro de 2021) (52)





Pontuação PASI: 8.4					
Cabeça e Pescoço			Extremidades superiores		
Área de pele envolvida:	0.5 palmos		Área de pele envolvida:	2 palmos	
Pontuação da área:	1		Pontuação da área:	2	
Vermelhidão:	2		Vermelhidão:	1	
Espessura:	1		Espessura:	2	
Escala:	2		Escala:	2	
TOTAL:	0.5		TOTAL:	2	
Tronco			Extremidades inferiores		
Área de pele envolvida:	10 palmos		Área de pele envolvida:	4 palmos	
Pontuação da área:	3		Pontuação da área:	2	
Vermelhidão:	1		Vermelhidão:	1	
Espessura:	2		Espessura:	2	
Escala:	0		Escala:	1	
TOTAL:	2.7	TOTAL:	3.2		

Figura 3.22- Exemplo de cálculo através do método PASI, adaptado de <http://www.pasitraining.com/> (acedido em 7 de setembro de 2021) (52)

Apesar das suas limitações técnicas como, por exemplo, a não linearidade e a baixa discriminação das diferenças que se registam na doença com manifestações leves, existem duas outras limitações potencialmente mais relevantes no recurso ao PASI. Primeiro, não permite avaliar outros tipos de psoríase para além do tipo de placas, nem algumas manifestações clinicamente relevantes, como a psoríase ungueal. Em segundo lugar, há uma correlação fraca entre os resultados do PASI e as vivências relatadas pelos doentes quanto ao impacto que a doença representa nas suas vidas, tal como avaliadas usando o Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) (25).

Na literatura da especialidade, encontram-se referências a este outro método passível de fornecer uma base orientadora favorável e eficaz ao diagnóstico, o DLQI, o qual mede o índice dermatológico de qualidade de vida, baseando-se numa entrevista com o doente, de forma a avaliar o impacto da doença na sua vida. É aplicado um questionário

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

de 10 itens que procura avaliar o impacto que, neste caso específico, a psoríase pode ter na qualidade de vida dos doentes no que se refere a atividades e rotinas que definem o seu dia-a-dia, como é o caso de tarefas de lazer, trabalho, estudo, entre outras. Cada um dos itens é pontuado de 0-3, e a pontuação total varia de 0-30, sendo melhor a qualidade de vida quanto menor a pontuação obtida. Após intervenção terapêutica, procura-se encontrar uma redução de 5 pontos na pontuação total (15).

Por vezes, alguns doentes que conseguem obter uma depuração completa da pele após tratamento (PASI100) não reportam um DLQI de 0 ou 1 pelo medo de uma recaída, pois sabem que a psoríase não tem cura (25).

Na prática clínica, o médico poderá usar a avaliação qualitativa subjetiva da gravidade da psoríase de um doente (impacto emocional da doença na sua vida), combinando-a com a avaliação objetiva obtida pelo BSA (localização da doença, espessura e sintomas).

Boehncke, W-H. & Schon, M. P. (2015) (42), descrevem que, mais recentemente, foram criadas outras escalas de medida mais fáceis de usar, mais especificamente a PGA (Avaliação Global da Psoríase) ou a LS-PGA (Avaliação Global do Sistema Médico de Rede), que têm sido aplicados na prática clínica de rotina (42). De facto, a seguir ao PASI, a PGA parece ser a ferramenta mais usada para medir a gravidade da psoríase, em que o investigador atribui uma estimativa única da gravidade geral da doença do doente, usando uma escala de 7 pontos que vai de ligeiro a grave (45).

O PGA, ainda que subjetivo, é um método que permite avaliar, de forma rápida e prática, os resultados terapêuticos e graduar a psoríase a cada consulta médica. O doente recebe uma pontuação de 0-6, que corresponde à gravidade das lesões: 6 - Psoríase grave; 5 - Psoríase moderada a grave; 4 - Psoríase moderada; 3 - Psoríase leve a moderada; 2 - Psoríase leve; 1 - Psoríase quase em remissão; 0 - Remissão completa (15).

3.6 Tratamento

A Psoríase não tem cura e é uma doença cujo tratamento se baseia fundamentalmente no seu controlo, através do tratamento das lesões psoriáticas de forma a aliviar a sintomatologia (4, 17). Apesar do crescente número de opções terapêuticas, é frequente os doentes não conseguirem obter nem a redução completa das manifestações cutâneas nem uma melhoria clinicamente relevante (10). Embora a falta de biomarcadores seja um obstáculo adicional à otimização do tratamento, é possível diminuir o número e a gravidade das recidivas, permitindo ao doente alcançar uma qualidade de vida melhor, mesmo tendo de conviver para o resto da vida com esta patologia (17). As crianças, os adolescentes, os jovens adultos, as mulheres grávidas, os idosos, os homens e as mulheres em geral, e aqueles que sofrem de diabetes, doenças cardíacas, cancro e outras patologias podem requerer um tratamento com objetivos diferentes e necessidades distintas. Em suma, os doentes com psoríase devem ter um cuidado individualizado ao longo da vida (27).

Os tratamentos para a psoríase incluem a fototerapia, os tópicos, os agentes sistémicos, os biológicos e as intervenções psicossociais. As três fases principais do tratamento da psoríase podem descrever-se como a fase de resgate, a fase de transição e a fase de manutenção (27).

Dado que a principal característica histológica da psoríase reside na hiperplasia da epiderme, os primeiros tratamentos para a manifestação moderada a grave da doença incluíam fármacos como o metotrexato, que inibiam a hiperproliferação dos queratinócitos. No entanto, a eficácia significativa dos antagonistas da calcineurina, como a ciclosporina e o tacrolimus, refletia o papel que as células T têm na fisiopatologia desta doença dermatológica. Um conhecimento mais aprofundado relativamente à patogénese da psoríase contribuiu para o desenvolvimento de novas terapêuticas, direcionadas para as alterações imunopatogénicas da doença, os chamados fármacos biológicos ou biotecnológicos, que demonstraram uma eficácia elevada no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com um perfil de segurança favorável e uma boa tolerabilidade (11).

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

Assim, os agentes sistêmicos convencionais não biológicos são considerados como terapia de segunda linha para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave após tratamentos tópicos, os quais geralmente se consideram de primeira linha. No entanto, investigações realizadas ao longo do tempo levantaram uma série de preocupações relativas a questões de segurança quando usados de modo prolongado (14).

A pele é de facto um órgão multicelular que contém numerosas células e estruturas e células circulantes que são potenciais alvos para a intervenção farmacológica (53), tal como se ilustra na figura 3.22.

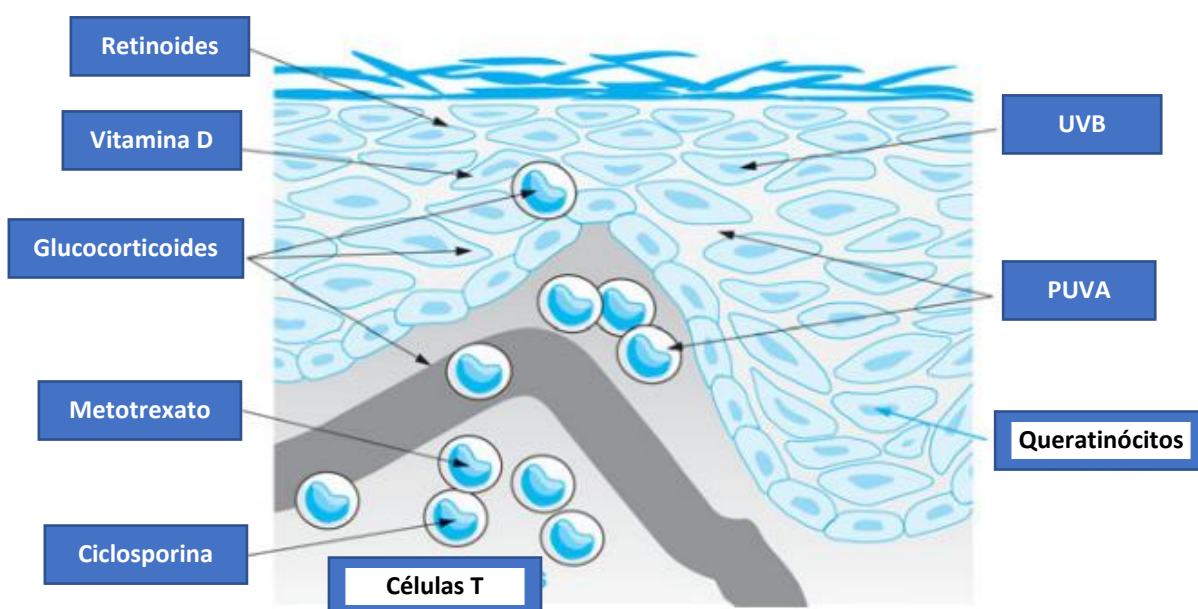


Figura 3.23- Os vários locais de ação farmacológica e não farmacológica na pele, adaptado de Brunton, L., et al. (2008) (53)

Já os agentes biológicos, que atuam como mediadores imunológicos específicos, surgiram como uma opção de tratamento alternativo para doentes com psoríase *vulgaris* ou em placas moderada a grave que não respondiam ou eram intolerantes a agentes sistêmicos não biológicos (14).

Na escolha da terapêutica, existem vários fatores a ter em conta, condicionados pelas comorbilidades do doente e pelo grau da doença. Assim sendo, o tratamento da psoríase depende do tipo, da localização e da extensão da doença (28). À maioria dos doentes com psoríase em placas localizadas é-lhes prescritos glucocorticoides tópicos

de potência média, embora o seu uso prolongado geralmente esteja associado à perda de eficácia (taquifilaxia) e à atrofia da pele. Um análogo tópico da vitamina D (calcipotriol) e um retinoide (tazaroteno, não comercializado em Portugal, sendo que o único disponível é a acitretina, enquanto terapêutica sistémica) também são eficazes no tratamento da psoríase limitada e praticamente substituíram os agentes tópicos, como o alcatrão, o ácido salicílico e o ditranol (antralina) (28), ainda que o ditranol não seja comercializado em Portugal. Já a psoríase em placas moderada a grave é frequentemente tratada com agentes sistémicos convencionais não biológicos, como o metotrexato, a ciclosporina, os retinóides e os fumaratos (não comercializados em Portugal para tratamento de psoríase), embora o uso de agentes biológicos, enquanto mediadores imunológicos, tenham demonstrado eficácia clínica em tratamentos a longo prazo, com doentes a alcançar uma melhoria de 75% na sua área de psoríase (14). Por vezes, pode ainda haver a necessidade de uma terapia de combinação (usando mais do que uma modalidade de tratamento) para obter um controlo mais apropriado da doença (27).

De acordo com Marques Pinto, G. & Filipe, P. (2012) (54), existe um conjunto de características ideais que devem definir um fármaco no tratamento da Psoríase, nomeadamente a sua eficácia na redução do PASI, o impacto positivo no DLQI e a indução de remissão da doença; a capacidade de o fármaco promover a manutenção da remissão da Psoríase por longos períodos de tempo; o facto do regime de doses e a tolerabilidade do fármaco permitirem aumentar a *compliance*; a possibilidade de apenas implicar os mínimos efeitos adversos agudos e/ou de longo prazo, logo, ser representativo de segurança; a capacidade de melhorar a qualidade de vida dos doentes; e a boa relação do fármaco em termos de custo/benefício (54).

Segundo Rapalli *et al.* (2018) (4), entre os vários tipos de terapêuticas, existem quatro grandes grupos, nos quais se incluem os tópicos, os sistémicos, a fototerapia e o recurso à aplicação de agentes biológicos (figura 3.23):

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico



Figura 3.24- Os 4 tipos de terapêutica utilizados, tópicos, sistêmicos, fototerapia e agentes biológicos, adaptado de Rapalli et al. (2018) (4), Torres, T. et al. (2021) (51) e Infomed (s.d.) (55)

No que concerne ao doente, será fundamental ter em consideração a sua faixa etária, a presença ou não de outras patologias, o seu estado geral, a extensão e localização das lesões, a forma clínica da doença e a sua duração e padrão evolutivo.

Muito importante será também a forma como o doente adere ao esquema terapêutico, porque uma percentagem considerável de doentes não se sente confiante com os resultados ou a eficácia da terapia. Para além disso, no que diz respeito à população mais idosa, alguns autores (56) referem que o tratamento pode ser mais complicado por se tratar de um grupo populacional com maiores comorbilidades (56).

Assim, os dermatologistas têm várias opções disponíveis para o tratamento de doentes com psoríase, mas a decisão quanto à escolha do medicamento é muitas vezes difícil (24). A terapêutica a usar em cada doente será necessariamente um processo complexo e individualizado, adaptando-a sempre que necessário às necessidades de cada doente. Consequentemente, será necessária uma abordagem holística para tratar de forma mais abrangente qualquer doente (25).

De modo a melhorar os resultados da psoríase, é importante não apenas definir os objetivos do tratamento, mas também implementar estratégias para modificar a

terapêutica em tempo oportuno, sempre que os objetivos não sejam obtidos no espaço de 3-6 meses ou até ao final da fase de indução do tratamento com produtos biológicos. Para tal, o resultado obtido e as perceções do doente devem ser avaliados regularmente para avaliar a sua satisfação a par da gestão de todos os aspetos da doença (10).

3.6.1 Terapêutica tópica

Ainda que muitas pessoas refiram sofrer de Psoríase, a maior parte dos doentes que padece desta patologia, de acordo com Rapalli *et al.* (2018) (4), manifesta psoríase leve, pois apresenta, sensivelmente, menos de 10% de superfície corporal afetada.

Nestes casos, a terapêutica mais adequada será o recurso a fármacos de uso tópico, com segurança e eficácia elevadas, uma vez que ao regularem a função dos queratinócitos e a resposta inflamatória, geralmente são suficientes para tratar a doença com manifestação leve (4, 17). Contudo, esses tratamentos tópicos são geralmente ineficazes no controlo e tratamento de formas de psoríase moderadas a graves. O uso correto de terapêutica tópica pressupõe uma avaliação dos fatores que influenciam a via de absorção percutânea, uma vez que as moléculas podem penetrar na pele por três vias: através do estrato córneo intacto, através dos dutos de suor ou através dos folículos sebáceos. A pele atua como uma barreira bidirecional para prevenir a absorção ou a perda de água e eletrólitos. A superfície do estrato córneo apresenta mais de 99% da superfície total da pele disponível para a absorção percutânea de um fármaco. No entanto, em muitas doenças dermatológicas, como a psoríase, o estrato córneo não está intacto o que faz com que a função de barreira da pele fique comprometida. Nestas situações, a absorção do medicamento pode aumentar, superando a dose padrão do fármaco e causar toxicidade ou, por outro lado, a epiderme espessada pode diminuir a penetração de agentes farmacológicos na derme (53).

Por outro lado, alguns estudos revelam que pode existir, em alguns doentes, uma má adesão aos tratamentos tópicos, devido ao tempo consumido na aplicação dos produtos, à falta de informação sobre a sua utilização, o receio de efeitos secundários e à frustração com os resultados obtidos. Tendo em conta essa resistência, o sucesso da terapêutica tópica requererá a educação e o aconselhamento do doente (32, 57). Num estudo realizado em 2016, ainda que os resultados não possam ser generalizados a

todos os doentes de psoríase, a adesão dos doentes em estudo à utilização de tratamentos tópicos com maior viscosidade foi limitada, mas melhorava quando o produto era fácil de aplicar, bem como se verificou a mesma limitação quanto à conclusão do tratamento, assim que observados resultados positivos, ainda que se tenham verificado melhorias no estabelecimento de rotinas (57). Pese embora seja evidente a segurança dos corticosteroides tópicos, há que considerar os riscos conhecidos do seu uso prolongado, como é o caso da dermatite traumática, atrofia cutânea e taquifilaxia, que corresponde ao esgotamento do efeito terapêutico de um medicamento pela repetição das doses (15).

Deste modo, em termos de terapêutica tópica tradicional, existem os análogos da vitamina D3, o alcatrão mineral, os retinoides, os inibidores de calcineurina, o ditranol (antralina), sendo que este último não é comercializado em Portugal, e os corticosteroides. Nos casos de patologia severa de Psoríases, recomenda-se o uso auxiliar da fototerapia, combinado com a terapêutica tópica. Existem ainda outros adjuvantes, como os emolientes e os queratolíticos (4, 40, 44, 45).

Torres, T. *et al.* (2021) (51), resumiam as diversas opções terapêuticas tópicas existentes em Portugal, incluindo associações, apresentadas no quadro 3.4:

Quadro 3.4 – Terapêutica tópica da Psoríase: localização, substâncias ativas/associações e respetivas formulações, adaptado de Torres, T. *et al.* (2021) (51)

Localização	Tratamento	Formulação
Couro cabeludo	Corticosteróide de potência alta Queratolíticos + corticosteróide de potência alta Calcipotriol + betametasona	Loção, creme, champô Loção Gel
Face	Corticosteróide de potência baixa/ média Inibidores da calcineurina (<i>off label</i>)	Creme Creme, pomada
Pregas	Corticosteróide de potência média Inibidores da calcineurina (<i>off label</i>)*	Creme Creme, pomada
Tronco e membros	Calcipotriol + betametasona** Derivados da Vitamina D (calcitriol, tacalcitol)	Espuma***, gel, pomada
Palmas e plantas	Corticosteróide de potência alta Queratolíticos Calcipotriol + betametasona	Pomada Pomada Pomada, espuma***
Genital	Corticosteróide de potência baixa/ média Inibidores da calcineurina (<i>off label</i>)	Creme Creme, pomada

* Não utilizar em áreas extensas, nem a longo prazo; ** Fase de indução: 1 x dia, máximo 4 semanas, máximo 15 g/dia; após fase de indução 2 – 3 x semana; *** melhores resultados

Nos subcapítulos seguintes, abordar-se-ão as diversas terapêuticas tópicas em maior pormenor.

3.6.1.1 Corticosteroides tópicos

Os fármacos como os corticosteroides tópicos podem ser usados no tratamento de todos os tipos de psoríase, propiciando uma diminuição das lesões psoriáticas num curto espaço de tempo. São usados quando a doença se manifesta de forma leve e como um complemento à terapia sistémica em doentes com psoríase moderada a grave (58). A sua atividade imunossupressora conduz a uma ação anti-inflamatória com papel inibitório sobre as células linfocíticas, ação antimitogénica, ação antipruriginosa e ação vasoconstritora e são administrados localmente, por meio tópico e intralesão, e sistemicamente, por via intramuscular, intravenosa e oral (53). No entanto, é normal o reaparecimento da psoríase, em formas mais graves e instáveis do que a preexistente, sempre que exista supressão do tratamento com corticosteroides (58).

Como efeitos adversos, uma vez que o uso de corticosteroides se mantém durante um longo período de tempo, pode verificar-se taquifilaxia, o que implica o aumento do número de aplicações do fármaco, dermatite perioral e, em áreas intertriginosas, pode causar estrias, púrpuras e telangiectasias. Como tal, os corticosteroides não devem ser usados na face ou zonas mais húmidas, como axilas e virilhas (58) e devem ser evitados períodos longos desta terapêutica (32).

É, por isso, recomendável que a terapia com corticosteroides tópicos seja apenas indicada em situações específicas e sob vigilância médica e farmacêutica, devendo ser substituída a curto prazo por outro tipo de fármaco. As razões para tal procedimento são, por um lado, os efeitos secundários acima descritos e, por outro, a recuperação do doente após a interrupção abrupta de corticosteroides. O seu uso em doses elevadas pode inclusivamente causar uma erupção postular de psoríase aquando da sua descontinuação (58).

Os corticosteroides tópicos estão disponíveis em pomadas, cremes, loções, gel, sprays, champôs e mousses e geralmente são aplicados 2 a 4 vezes ao dia durante uma terapia de longo prazo (23, 53).

De acordo com Elmets, C. A. *et al.* (2021) (59), apresentam-se, de seguida, as *guidelines* que refletem a melhor evidência disponível acerca da classificação dos diversos corticosteroides tópicos (quadro 3.5):

Quadro 3.5- Classificação dos diversos corticosteroides tópicos, adaptado de Elmets, C. A. *et al* (2021) (59)

Classificação do grupo de potência pela Organização Mundial da Saúde	Classificação	Corticosteroides tópicos
Superpotente Ultra alto	Classe 1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dipropionato de betametasona aumentado 0.05%^{a,b} 2. Propionato de clobetasol 0.05%^{a,b,c,d,e,f,g,h,i} 3. Desoximetasona 0.25%^{h *} 4. Diacetato de diflorasona aumentado 0.05%^{a *} 5. Fluocinonida 0.1%^{c *} 6. Flurandrenolida 4 µg/cm²^{j *} 7. Propionato de halobetasol 0.05%^{a,c *}
Alto	Classe 2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amcionida 0.1%^{a *} 2. Dipropionato de betametasona 0.05%^a 3. Dipropionato de betametasona aumentado 0.05%^{c,d} 4. Desoximetasona 0.25%^{a,c *} 5. Desoximetasona 0.05%^{b *} 6. Diacetato de diflorasona aumentado 0.05%^{c *} 7. Diacetato de diflorasona 0.05%^{a *} 8. Fluocinonida 0.05%^{a,b,c,f *} 9. Halcinonida 0.1%^{a,c *} 10. Furoato de mometasona 0.1%^a 11. Triancinolona acetona 0.5%^{a *}
	Classe 3	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amcionida 0.1%^{c,d *} 2. Dipropionato de betametasona 0.05%^{c,k} 3. Valerato de betametasona 0.1%^a 4. Valerato de betametasona 0.12%^l 5. Diacetato de diflorasona 0.05%^{c *} 6. Propionato de fluticasona 0.005%^a 7. Triancinolona acetona 0.1%^{a *} 8. Triancinolona acetona 0.5%^{c *}

Moderado (médio)	Classe 4	<ol style="list-style-type: none"> 1. Valerato de betametasona 0.12%^l 2. Desoximetasona 0.05%^{c *} 3. Acetonida de fluocinolona 0.025%^{a *} 4. Flurandrenolida 0.05%^{a *} 5. Valerato de hidrocortisona 0.2%^a 6. Furoato de mometasona 0.1%^{c,d} 7. Triancinolona acetona 0.1%^{c,m *} 8. Triancinolona acetona 0.2%^{h *}
	Classe 5	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dipropionato de betametasona 0.05%^k 2. Valerato de betametasona 0.1%^{c,d} 3. Pivalato de clocortolona 0.1%^{c *} 4. Acetonida de fluocinolona 0.025%^{c *} 5. Acetonida de fluocinolona 0.01%^{n,o *} 6. Propionato de fluticasona 0.05%^{c,d} 7. Flurandrenolida 0.05%^{c,d *} 8. Butirato de hidrocortisona 0.1%^{a,c,d,f} 9. Probutato de hidrocortisona 0.1%^c 10. Valerato de hidrocortisona 0.2%^c 11. Prednicarbonato 0.1%^{a,c *} 12. Triancinolona acetona 0.025%^{a *} 13. Triancinolona acetona 0.01%^{d *}
Baixo	Classe 6	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dipropionato de alclometasona 0.05%^{a,c *} 2. Valerato de betametasona 0.05%^d 3. Desonida 0.05%^{a,b,c,d,e} 4. Acetonida de fluocinolona 0.01%^{c,f *} 5. Triancinolona acetona 0.025%^{c,d *}
	Classe 7	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fosfato sódico de dexametasona 0.1%^c 2. Hidrocortisona 0.5%-2.5%^{a,b,c,d,f} 3. Acetato de metilprednisolona 0.25%^c

a) Unguento; b) Gel; c) Creme; d) Loção; e) Espuma; f) Solução; g) Aplicação de solução no couro cabeludo, em algumas classificações classe 2; h) Spray; i) Champô 0,05%; j) Fita; k) Loção, dependendo da classificação, classe 3 ou 5; l) Espuma, dependendo da classificação, classe 3 ou 4; m) Kenalog unguento (fabricada pela APOTHECON); n) Óleo; o) Champô; *) não comercializado em Portugal

A escolha da potência mais apropriada de um corticosteroide, assim como do seu veículo, deve basear-se na gravidade do doente com Psoríase, a sua idade, a sua preferência e a localização das lesões. Os corticosteroides de baixa potência devem usar-se preferencialmente na face, nas áreas intertriginosas (como axilas, virilhas, áreas submamárias e fendas), bem como em outras áreas suscetíveis a atrofia por esteroides (nomeadamente, antebraços) e outros efeitos adversos. Nos adultos, os

corticosteroides das classes 2 a 5 (potência moderada a alta) são geralmente recomendados enquanto terapia inicial. As áreas com placas psoriáticas espessas e crônicas requerem tratamentos como corticosteroides de classe 1 (potência ultra alta) (59).

Relativamente aos riscos e benefícios do uso de corticosteroides tópicos, os efeitos cutâneos locais adversos mais comuns incluem atrofia da pele, estrias, foliculite, telangiectasia (couperose) e vermelhidão arroxeadada. Na face e áreas intertriginosas, assim como em áreas de tratamento crônico (especialmente antebraços), existem riscos maiores de desenvolvimento de efeitos adversos. Patologias como o acne, rosácea, dermatite perioral e infecções por tinea (fungo) podem exacerbar-se e também surgir dermatite por contacto. Pode ainda ocorrer ocasionalmente a reincidência da doença, de forma mais grave do que antes do tratamento, caso ocorra uma interrupção abrupta do uso de corticosteroides tópicos, embora se desconheça a frequência e gravidade deste fenómeno. Já o uso diário de corticosteroides de potência alta e ultra alta (classes 1 a 3) até 4 semanas é geralmente seguro, havendo um risco mínimo de atrofia da pele. Não devem ser usados produtos tópicos que contenham corticosteroides por mais de 12 semanas em lesões localizadas nas unhas. Aconselha-se igualmente cuidado acrescido no uso de corticosteroides de potência ultra alta ou alta em áreas de grande superfície corporal, por existir maior risco de efeitos adversos sistémicos. Por outro lado, o uso de corticosteroides tópicos é seguro durante a gravidez em doses baixas (59).

Por último, como a psoríase pode ter recidivas após a descontinuação do uso de corticosteroide tópico, é de considerar o uso de agentes como os análogos da vitamina D, retinoides tópicos e inibidores de calcineurina como tratamento de manutenção (59).

3.6.1.2 Análogos da vitamina D

Os análogos da vitamina D (calcipotriol, calcitriol e tacalcitol) são mais eficientes do que os emolientes ou o alcatrão mineral (15). A resposta clínica ao uso dos análogos da vitamina D é mais lenta que a obtida pelos corticosteroides tópicos, mas geralmente conduz a períodos de remissão mais prolongados (32).

A vitamina D desempenha um papel importante em vários processos inflamatórios cutâneos, devido aos seus efeitos reguladores na proliferação das células T e dos efeitos estimuladores na propagação de células Treg (células T reguladoras) (60). Isto é corroborado pelo decréscimo dos níveis de vitamina D observado nos doentes com psoríase, constituindo a formulação tópica da vitamina D uma terapêutica de primeira linha para a psoríase. A vitamina D tópica possui outros efeitos terapêuticos, que não os efeitos anti-inflamatórios, ao inibir a proliferação de queratinócitos através da via genómica associada ao seu recetor e ao estimular a diferenciação de queratinócitos desencadeada pelo aumento da concentração de cálcio intracelular, uma via não genómica (58, 60).

Da mesma forma, os análogos da Vitamina D também inibem a diferenciação e proliferação de queratinócitos e os seus efeitos anti-inflamatórios resultam da diminuição de citocinas, nomeadamente a IL-8 e a IL-2 (23).

Os análogos da vitamina D apresentam um perfil mais seguro, contrariamente aos corticosteroides, o que os torna úteis nos tratamentos a longo prazo, dado não terem os mesmos efeitos secundários que os corticosteroides (17, 32). Contudo, deve evitar-se a exposição solar após a sua aplicação, uma vez que são fotossensibilizantes. Quanto à eficácia, considera-se mais eficaz a combinação de uma terapêutica de aplicação tópica, um análogo da vitamina D e de um corticosteroide tópico do que a utilização exclusiva de cada um desses fármacos em monoterapia (32).

Após recurso ao calcipotriol, observa-se, em geral, uma melhoria após duas semanas de tratamento, sendo que aproximadamente 70% dos doentes manifestam uma melhoria acentuada após as oito semanas (23).

Quanto ao calcitriol, definido como uma forma sintética do metabolito ativo de Vitamina D, encontra-se disponível apenas em pomada, cuja segurança e eficácia a longo prazo foi demonstrada por vários ensaios clínicos (58).

Relativamente ao terceiro análogo, o tacalcitol, que é um sintético da Vitamina D disponível apenas em pomada em Portugal, é geralmente mais indicado para formas de psoríase vulgar. É recomendada a sua utilização uma vez por dia, em pequenas

quantidades, e de preferência ao deitar (58). Contudo, não se aconselha a sua associação à fototerapia, pois a radiação ultravioleta (UV) pode degradar o tacalcitol. Estudos clínicos demonstraram que a pomada de tacalcitol é um tratamento seguro e eficaz a longo prazo para a psoríase em placas crónica, sem efeitos adversos sistémicos e com boa tolerância em áreas de maior sensibilidade. Apesar disso, o tacalcitol pode apresentar efeitos secundários semelhantes aos dos análogos já referidos, nomeadamente irritação da pele (maior propensão na cara e nas áreas intertriginosas) ou à volta das placas psoriáticas (58).

Existem novos análogos da Vitamina D em estudo para o tratamento da psoríase, nomeadamente o maxacalcitol, o paricalcitol e o becocalcidiol, havendo evidências que sustentam resultados promissores para o tratamento de placas psoriáticas (58).

3.6.1.3 Ditranol (Antralina)

Outro fármaco também utilizado no tratamento da psoríase é o Ditranol (Antralina), embora, em Portugal, este medicamento ainda não esteja disponível. Esta terapêutica possui uma ação anti proliferativa sobre os queratinócitos e uma ação anti-inflamatória epidérmica, impedindo a ativação das células T e restabelecendo a diferenciação celular (23), efeitos resultantes da disfunção mitocondrial causada pela produção de radicais livres (58). Apesar do seu mecanismo de ação não estar bem estabelecido no tratamento da psoríase, acredita-se que tenha efeito citostático, reduzindo a atividade mitótica das células epidérmicas psoriáticas (58).

O ditranol (antralina) foi tradicionalmente produzido em pomadas de elevada consistência para promover uma adesão melhor às placas psoriáticas. Mais recentemente, foram desenvolvidos novos cremes e pomadas mais cosmeticamente atraentes com igual eficácia. Normalmente deve ser aplicado à noite para o seu efeito permanecer durante todo o período de sono (23).

Para além disso, o ditranol (antralina) está mais indicado na terapêutica da psoríase vulgar, ungueal e do couro cabeludo e contraindicada nas formas eritrodérmica e pustular, devendo o doente aplicar os produtos à base de antralina apenas nas áreas afetadas da pele, porque o contacto com a pele saudável pode resultar em irritação e

manchas indesejadas. A coloração da pele geralmente desaparece em 1 a 2 semanas após a interrupção da terapêutica. Esta coloração é um sinal positivo de que a renovação celular desacelerou o suficiente para remover a mancha (23).

O ditranol (antralina) produz na pele uma resposta anti-inflamatória dependente da dose administrada, sendo a concentração eficaz próxima da concentração que provoca irritação (58).

De acordo com Elmets, C. A. *et al* (2021) (59), o tratamento recomendado com o ditranol (antralina) tópico para a psoríase leve a moderada é de 8 a 12 semanas, iniciando o mesmo com uma concentração de 0,1%, aumentando a mesma ao longo do tempo, consoante a tolerância do doente (59).

Os efeitos secundários mais frequentes são a sensação de queimadura e o eritema na pele circundante e nas lesões. O ditranol (antralina), pela sua composição, pode manchar não só a própria pele, as unhas e o cabelo, como também o vestuário e outros objetos em contacto, o que faz com que alguns doentes desenvolvam alguma resistência à terapêutica (58). A aplicação no rosto ou em outras áreas expostas do corpo deve ser evitada. Não há evidências de quaisquer toxicidades tóxicas ou sistêmicas relacionadas com o uso prolongado do ditranol (antralina) (59).

3.6.1.4 Inibidores de Calcineurina

Os inibidores da calcineurina tópicos surgiram da necessidade de medicamentos que controlassem eficazmente o processo inflamatório, tendo uma boa tolerância, sem causarem efeitos adversos, inclusivamente a longo prazo. A calcineurina é uma proteína citoplasmática existente em diversas células, incluindo os linfócitos e as células dendríticas. Após a sua ativação, a calcineurina atua como fator de transcrição das IL inflamatórias, tais como IL-2, IL-3, IL-4 e as TNF- α . Essa ativação é um mecanismo cálcio-dependente que inclui proteínas, nomeadamente as imunofilinas, que atuam como recetores de substâncias inibidoras da calcineurina. Os fármacos que possuem a capacidade de reduzir a ação da calcineurina inibem diferentes imunofilinas. Existem inibidores da calcineurina de ação sistémica (por exemplo, a ciclosporina), mas

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

interessava desenvolver fármacos eficazes para uso tópico, de forma a evitar ou minimizar os efeitos secundários geralmente causados pela terapêutica sistémica (61).

Existem dois inibidores de calcineurina disponíveis para uso tópico: o Tacrolimus e o Pimecrolimus (61). Ambos são comercializados em Portugal, em pomada, mas usados *off label*, uma vez que estão indicados para dermatite atópica (51, 62).

Acredita-se que os inibidores de calcineurina inibem a ativação dos linfócitos-T, ao ligarem-se à proteína intracelular FKBP-12, formando um complexo que se liga à fosfatase da calcineurina. Foram aprovados pela FDA para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave, em doentes que não respondem a tratamentos de primeira linha. Como são usados *off label* no tratamento da psoríase, a sua recomendação neste contexto deve estar sempre a cargo de um especialista (62).

3.6.1.5 Quadro comparativo: Corticosteroides, Análogos de Vitamina D3, Ditrinol e Inibidores de Calcineurina

Para melhor se entender o mecanismo de ação das quatro terapêuticas tópicas, referidas nos quatro subpontos anteriores, o quadro 3.6 procura ilustrar as mesmas de forma paralela.

Quadro 3.6- Quatro dos tratamentos tópicos para a psoríase, adaptado de Gudjonsson, J. E., & Elder, J. T. (2019) (12) e Torres, T. *et al* (2021) (51), e CS Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. (63)

	Corticosteroides Tópicos	Análogos de Vitamina D3 (Calcipotriol, Calcitriol e Tacalcitol)	Ditranol (Antralina)	Inibidores de calcineurina
Mecanismo de ação	Ligam-se aos glicocorticoides recetores, inibindo a transcrição de muitos AP-1– e NF-κB diferentes - genes dependentes, incluindo IL-1 e TNF-α	Ligam-se aos recetores de vitamina D, influenciando a expressão dos genes; promove a diferenciação de queratinócitos	Acumula-se nas mitocôndrias nas quais induz alterações morfológicas e funcionais. Estas afetam o fornecimento de energia celular que, por sua vez, causa a inibição de processos dependentes da energia como, por exemplo, a replicação do DNA, diminuindo a divisão celular excessiva observada na placa psoriática. Os nucleósidos cíclicos são importantes na regulação da divisão das células epidérmicas. A epiderme hiperproliferativa psoriática contém níveis elevados de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Como se demonstrou que o ditranol diminui o nível elevado de cGMP normalizando-o, isto poderá representar um mecanismo de ação adicional.	Ligam-se ao FKBP e inibem a calcineurina, diminuindo a ativação do fator de transcrição, NF-AT, o que resulta na diminuição da transcrição de citocinas, incluindo as IL-2
Posologia	De potência elevada, são aplicados nas áreas afetadas duas vezes ao dia durante 2-4 semanas e depois de modo intermitente (fins de semana)	Calcipotrieno, 0,005%, nas áreas afetadas entre uma a duas vezes ao dia; frequentemente usado alternando com corticosteroides tópicos (ou seja, análogos de vitamina D3 em dias de semana; corticosteroides tópicos nos fins de semana)	Em adultos, o tratamento deve ser iniciado com o creme a 10 mg/g numa superfície limitada. Nos casos em que não foi estabelecida anteriormente uma resposta ao ditranol, o período inicial de contacto com o creme a 10 mg/g não deve ser superior a 10 minutos. Pode ser aumentado gradualmente para 30 minutos durante um período de cerca de sete dias, dependendo da resposta individual. Micanol creme deve ser aplicado uma vez em intervalos de 24 horas.	Aplicação nas áreas afetadas duas vezes ao dia

Continuação do quadro 3.6

Eficácia	Muito eficaz em tratamentos a curto prazo	A eficácia aumenta quando combinado com corticosteroides tópicos; pode ser combinado com variadas terapêuticas	É um derivado sintético do antraceno que possui efeitos antipsoriáticos. A sua ação terapêutica foi associada à sua capacidade de produzir radicais livres.	Eficazes para o tratamento de psoríase facial e inversa, mas com pouco efeito na psoríase crónica em placas (<i>off label</i>)
Segurança	Atrofia da epiderme e derme; formação de estrias; taquifilaxia	Comum desenvolvimento de irritação na zona de aplicação; relatos isolados de hipercalcemia em doentes que aplicaram quantidades excessivas	Frequentes: Eritema e sensação de ardor nas áreas da pele circundante às lesões assim como uma sensação de ardor na lesão, reações que diminuem na maior parte dos casos após uma ou duas semanas de tratamento. Raros: Reações alérgicas. Muito raros: reações de alergia por contacto que, contudo, quase não se distinguem das reações retardadas previstas. Pode ocorrer descoloração das áreas de pele tratada e adjacente, assim como descoloração temporária das unhas dos dedos das mãos ou do cabelo e pelos, que tendem a desaparecer 1-2 semanas após terminar o tratamento.	Sensação de queimadura na zona de aplicação; estudos revelam desenvolvimento de linfoma
Contra-Indicações	Hipersensibilidade ao corticosteroides, infeção ativa da pele	Hipercalcemia, toxicidade por vitamina D	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes que o constituem. Psoríase pustular aguda ou presença de inflamação da pele, incluindo foliculite; eritrodermia; dermatose vesículo-bolhosa e dermatose eczematosa aguda; feridas e úlceras; psoríase da face e zonas de flexão. Não deve ser usado em doentes com insuficiência renal.	Usar com cautela no tratamento de crianças menores de 2 anos de idade

Observações sobre o uso prolongado do medicamento	O uso a longo prazo aumenta o risco de efeitos adversos	O calcipotriol é bem tolerado e continua a ser clinicamente eficaz, tendo um número mínimo de efeitos adversos em utilização prolongada	A aplicação excessiva do creme e o tratamento prolongado causa ardor e manchas profundas na pele	Por causa de relatos que associam os inibidores a malignidade, esta classe de medicamentos recebeu recentemente um aviso negro da FDA
Gravidez	C	C	C	C

AP, proteína ativadora; FDA, Food and Drug Administration; FKBP, proteína de ligação a FK506; IL, interleucina; NF-AT, fator nuclear de células T ativadas; NF-kB, fator nuclear kapa B; UV, ultravioleta. C- Risco não pode ser descartado. X- Contraindicado na gravidez.

3.6.1.6 Retinoides

Os retinoides incluem compostos naturais e derivados sintéticos de retinol com atividade de vitamina A (53), e embora muitos doentes manifestem alguma resistência a esta terapêutica tópica localizada, por afirmarem obter uma resposta clínica inadequada (64), reconhece-lhe um papel importante na diferenciação epitelial (65). Hoje em dia, os derivados de vitamina A tópicos e sistémicos, denominados retinoides, são usados no tratamento da psoríase (65). No entanto, em Portugal, apenas se encontra aprovada a Acitretina, enquanto terapêutica sistémica, sendo por isso melhor abordada no subcapítulo correspondente. O tazaroteno (não comercializado em Portugal), foi o primeiro retinoide tópico aprovado pelo FDA para o tratamento da psoríase (53), sendo um derivado da vitamina A, de aplicação tópica, geralmente usado sob a forma de gel nas concentrações de 0,05% e 0,1%. Este retinoide ao ligar-se especificamente aos subtipos β e γ do recetor do ácido retinoico (RAR), irá reduzir a inflamação e a hiperproliferação dos queratinócitos (53, 65).

Quando usado como única terapêutica na psoríase vulgar ou em placas, o tazaroteno tem-se revelado eficaz no tratamento global, nomeadamente na redução da extensão das placas, na descamação e nos eritemas (65). O gel de tazaroteno, aplicado uma vez ao dia na pele seca, pode ser usado em exclusividade ou combinado com outros fármacos, como corticosteroides tópicos, para o tratamento da psoríase em placas (53).

Contudo, é menos eficaz que os análogos da vitamina D3 e só poderá tornar-se mais eficiente se for associado à fototerapia. O seu uso é desaconselhado durante a gravidez, mas em crianças esta terapêutica é bem tolerada (58).

Os efeitos adversos comuns descritos pelos doentes tratados com tazaroteno são queimaduras, prurido e irritações na pele, o que faz com que se recomende a não exposição solar após a sua aplicação (53).

Outro retinoide que pode ser usado no tratamento tópico da psoríase é o Gel de bexaroteno, também não disponível em Portugal. Este gel a 1% tem sido considerado eficaz no tratamento da psoríase vulgar ou em placas leve a moderada como monoterapia, bem como quando combinado com Terapia UVB (58).

3.6.1.7 Alcatrão mineral

O uso de alcatrão mineral para tratar doenças de pele remonta há quase 2.000 anos (12), com uma ação queratoplástica, antipruriginosa e antiseborreica, sendo, por isso, usado em doentes internados ou como terapêutica em regime diário. É vulgar a sua aplicação em conjunto com UVB. O alcatrão mineral suprime a síntese de DNA, diminuindo assim a hiperproliferação de queratinócitos (58). Está disponível em cremes, pomadas e pastas com concentrações entre 5% a 20%. No entanto, em Portugal apenas é comercializada a sua formulação em champô (66). Muitas vezes o alcatrão mineral é combinado com o ácido salicílico (2% a 5%), que pela sua ação queratolítica permite uma melhor penetração (12).

Nos países em que o alcatrão mineral é usado nas suas diversas formulações, este tem tido bons resultados no tratamento da psoríase vulgar ou em placas crónica, principalmente a manifestada no couro cabeludo, e na psoríase palmoplantar. A maioria das placas psoriáticas existentes melhora após 1 mês de aplicação e os doentes permanecem em remissão por mais tempo do que com outros tratamentos tópicos para a psoríase (58).

Em Portugal, o champô de alcatrão mineral está indicado para o tratamento de doenças do couro cabeludo tais como a psoríase (manchas espessas da pele inflamada, vermelha,

frequentemente com escamas prateadas), a dermatite seborreica (couro cabeludo com prurido, vermelho e com escamas) e o eczema capilar (erupção cutânea com comichão) (66).

Como efeitos secundários desta terapêutica, na literatura da especialidade incluem-se o odor, manchas, possível dermatite de contato, eritema, ardor, foliculite e formação de ceratoacantomas, que são nódulos arredondados e firmes, geralmente da cor da pele com bordas bem demarcadas e uma cratera característica central, contendo material queratinoso e que, em geral, desaparecem espontaneamente (23). Além disso, tem cheiro e aparência indesejáveis e é cancerígeno (12).

3.6.2 Terapêutica sistémica

Os casos considerados graves correspondem a 20%-30% do total dos doentes com psoríase, para os quais são indicados os fármacos de uso sistémico (15). Rapalli *et al.* (2018) (4) sugerem que em casos de doença severa é preferível uma terapêutica sistémica que inclua imunodepressores, agentes biológicos e os inibidores fosfodiesterase-4(PDE-4), recentemente aprovados, e que produzem um amplo espectro de efeitos anti-inflamatórios em quase todas as células inflamatórias (4).

A terapêutica sistémica, usada há mais de 20 anos, considerada mais tradicional e existente em Portugal inclui o Metotrexato, a Acitretina (retinoide) e a Ciclosporina (54).

Esta terapêutica sistémica é introduzida quando a doença é refratária, isto é, quando manifesta pouca ou nenhuma reação a determinados estímulos, limitada a áreas de alto impacto, ou quando outros tratamentos não foram eficazes. Os especialistas em psoríase têm usado há anos terapêutica sistémica, incluindo a convencional e os biológicos, para tratar doentes pediátricos com psoríase (27).

Como estas terapêuticas sistémicas convencionais estão associadas ao desenvolvimento de toxicidade em diversos órgãos, especialmente em tratamentos de longo prazo, o seu uso implica uma monitorização clínica e analítica periódica, de forma que as várias contraindicações e interações medicamentosas sejam controladas no início do tratamento (51).

3.6.2.1 Metotrexato

O Metotrexato, um antimetabolito semelhante ao ácido fólico, foi introduzido há várias décadas no tratamento da psoríase, continuando a ser considerado uma abordagem terapêutica eficaz. A sua ação na psoríase parece dever-se mais ao seu papel como fármaco imunossupressor do que como agente anti proliferativo, como estabelecido anteriormente (15). O metotrexato inibe a replicação e a ação das células T e B. Suprime a secreção de várias citocinas, como IL-1, INF- γ , e TNF- α , assim como a divisão celular epidérmica. O Metotrexato é indicado em doentes com psoríase moderada a grave (2, 53).

O metotrexato é muitas vezes recomendado em combinação com a fototerapia e/ou a fotoquimioterapia ou outros agentes sistémicos, estando a sua eficácia já comprovada em combinação com agentes biológicos. A dose inicial recomendada para a terapia com metotrexato varia entre 7,5 a 25 mg com administração em toma única semanal. Esta dose pode ser aumentada gradualmente para 20-30 mg/semana, se necessário. A terapêutica mais usada inclui três doses orais administradas em intervalos de 12 horas, uma vez por semana ou injeções intramusculares semanalmente. As doses devem ser reduzidas nos doentes com insuficiência renal (32, 53).

A terapêutica com metotrexato utiliza-se na terapia sistémica de primeira linha para tratamento da psoríase moderada a grave e apresenta uma relação qualidade-preço vantajosa, sendo que mais de 75% dos doentes parece conseguir obter uma redução de 50% na severidade da doença (17). É considerado o fármaco de eleição no tratamento deste tipo de psoríase, dada a sua relação favorável custo-benefício e o seu perfil de segurança num período de longo prazo (32). Está, no entanto, contraindicado na gravidez e aleitamento e deve ser complementado com uma administração diária de ácido fólico para minimizar quaisquer efeitos adversos (32).

O efeito inibitório do metotrexato sobre os queratinócitos determinou a sua utilização inicial como terapêutica da psoríase, atuando nos queratinócitos em rápida divisão (67). Por outro lado, o seu papel anti-inflamatório promove a diminuição da quimiotaxia das células polimorfonucleares na epiderme, apresentando poucos efeitos adversos (67).

No entanto, são referidos como efeitos secundários do uso do metrotexato, náuseas, vômitos, ulceração da mucosa, estomatite, mal-estar, dores de cabeça, anemia macrocítica, toxicidade pulmonar (2) e hepatotoxicidade (17). Consequentemente, esta terapêutica deve ser evitada em doentes com patologias hepáticas (2, 17).

Dada a variedade de efeitos adversos do metrotexato, a *Agência Europeia do Medicamento* (EMA) (68) sentiu necessidade de recomendar a adoção de medidas de segurança para evitar erros de administração de medicamentos contendo metotrexato, especificamente usados no tratamento de doenças inflamatórias como a artrite reumatoide, a psoríase e a doença de Crohn, que se encontram referidas no Infarmed (69): São várias as recomendações efetuadas, como a administração apenas uma vez por semana no caso do metotrexato; a prescrição apenas por médicos com experiência na utilização destes medicamentos, condição também aplicável aos medicamentos que contêm metotrexato; o fornecimento de informação a nível educacional e da versão mais atualizada do resumo das características do medicamento (RCM); o instruir de forma clara o doente, ou o cuidador, relativamente ao modo correto da toma deste medicamento, incluindo em cada nova prescrição ou dispensa; a decisão em conjunto com o doente, ou o cuidador, do dia da semana em que o medicamento é tomado; e o alerta do doente, ou do cuidador, para os sinais de sobredosagem e da necessidade de contactar imediatamente o médico, em caso de suspeita de sobredosagem (69).

3.6.2.2 Ciclosporina

A ciclosporina é um fármaco altamente eficaz e de rápida ação sobre a psoríase. O seu mecanismo de ação baseia-se na indução da imunossupressão, pela inibição da enzima calcineurina, que promove a primeira fase da ativação das células T (15), sendo usada no tratamento de manifestações cutâneas e artríticas graves da psoríase. Inibe também a libertação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos, basófilos e células polimorfonucleares (2, 15).

Sendo considerada um potente fármaco imunossupressor e imunomodulador, a ciclosporina é usada apenas na terapêutica de remissão da psoríase e não como terapêutica de manutenção. A presença de calcineurina nas células de Langerhans,

mastócitos e queratinócitos pode explicar a eficácia terapêutica da ciclosporina e dos outros inibidores da calcineurina (53).

Este fármaco oral assemelha-se ao metotrexato em termos de eficácia e rapidez de ação, quando usado no tratamento da psoríase em placas. Recomenda-se o seu uso em adultos para tratamentos intermitentes e de curta duração com doses de 2,5 mg a 5,5 mg/Kg/dia, havendo a necessidade de observar o seu impacto dado os possíveis efeitos adversos, como a nefrotoxicidade e hipertensão (32). Deve-se, por isso, evitar períodos prolongados pela toxicidade renal cumulativa. Dois anos é o tempo máximo de tratamento recomendável (15).

As limitações do uso da ciclosporina são a nefrotoxicidade, a hipertensão e o risco potencial de malignidade (2). Existem também evidências da presença de fibrose intersticial e atrofia tubular renal em amostras de biópsia renal em doentes tratados por mais de 2 anos com ciclosporina. Além disso, o seu uso por mais de dois anos seguidos pode aumentar o risco de malignidade, incluindo cancro de pele (não melanoma) e doenças linfoproliferativas (2).

3.6.2.3 Retinoides (Acitretina)

A acitretina é um agente sistémico eficiente no tratamento da psoríase que não é imunossupressor (45). As *guidelines* internacionais diferem nas recomendações de dosagem da acitretina. A resposta ao tratamento deve ser avaliada, após 4 meses na dose recomendada, e o tratamento deve ser descontinuado se a resposta for inadequada. Pode considerar-se a combinação de retinoides e PUVA (psoraleno-ultravioleta A) para permitir o uso de doses cumulativas mais baixas de acitretina. Quando a PUVA é adicionada à acitretina, a dose deve ser diminuída em 30-50%. As contraindicações incluem disfunção renal ou hepática grave, hepatite, mulheres em idade fértil (gravidez, amamentação, desejo de ter filhos até 2 anos após interrupção da terapia), consumo excessivo de álcool, medicação incompatível. Há que tomar ainda atenção a qualquer hipersensibilidade à acitretina e, como precaução, durante 1 ano após o tratamento, a doação de sangue não é aconselhada (70).

Em Portugal, a acitretina é comercializada em cápsulas de 10mg ou 25mg. Está indicada para formas graves de psoríase, nomeadamente nos tipos de psoríase em placas, eritrodérmica e pustular localizada ou generalizada (71). No entanto, Amatore, F. *et al.* (2019) (72) destacam que, pela baixa eficácia da acitretina, quando comparada a outros tratamentos, esta não deve ser recomendada como terapêutica exclusiva no tratamento sistémico da psoríase em placas, ainda que a sua escolha possa ser benéfica em doentes com contraindicações para tratamento com metotrexato e ciclosporina (72).

3.6.2.4 Quadro Comparativo dos tratamentos sistémicos: Metotrexato, Acitretina e Ciclosporina

Para uma melhor compreensão dos vários agentes sistémicos e seus mecanismos de ação, indicação farmacológica, tempo semi-vida dos vários fármacos, sua eficácia, características de segurança, contraindicações e efeitos secundários, apresenta-se o quadro 3.7.

Quadro 3.7– Análise Comparativa dos tratamentos sistémicos: Ciclosporina, Metotrexato e Acitretina, adaptado de Gudjonsson, J. E., & Elder, J. T. (2019) (12), Amatore, F. *et al* (2019) (72), Marques Pinto, G. & Filipe, P. (2012) (54) e de Torres, T. *et al* (2021) (51)

Agente Sistémico	Ciclosporina	Metotrexato	Acitretina (retinoide)
Mecanismo de Ação	Liga-se à ciclofilina, reduzindo o efeito do NF-AT (fator nuclear de células T ativadas) em células T, resultando na inibição de IL-2 e outras citocinas.	Bloqueia a dihidrofolato redutase (enzima que reduz o ácido dihidrofólico em ácido tetra-hidrofólico), levando à inibição das purinas e síntese de pirimidina; bloqueia também AICAR transformylase (análogo de monofosfato de adenosina), levando à acumulação de adenosina anti-inflamatória.	Liga-se aos recetores de ácido retinóico.

Continuação do quadro 3.7

Posologia	<p>Terapêutica de dosagem elevada: 5mg/kg/dia; aumentando a cada 2-4 semanas. Inicialmente, começar a terapêutica com 2,5mg/kg/dia, dividindo ao meio de manhã e à noite.</p> <p>Na ausência de comorbilidades, para uma ação mais rápida, começar com uma dosagem inicial de 5mg/kg/dia.</p>	<p>Começar a terapêutica com uma dosagem de teste de 2,5mg, aumentando gradualmente até que o nível terapêutico seja alcançado (intervalo médio 10-15mg/semana). No máximo só poderá ocorrer a toma de 25-30mg semanais.</p> <p>Em geral, 7,5-15mg/semana em formulação oral ou injetável.</p>	<p>Iniciar a terapêutica com uma dosagem entre 10-50mg/dia e aumentar, ajustando a dosagem de acordo com a resposta obtida.</p>
Tempo semi-vida	7 horas	Entre 2 a 7 horas	Entre 2 a 5 dias
Eficácia	<p>Muito eficaz; ≤90% dos doentes alcançam a pigmentação normal da pele ou uma melhoria significativa. Útil em tratamentos de curta duração e em circunstâncias particulares (gravidez, surtos de agravamento de psoríase estabilizada).</p>	<p>Pode reduzir a gravidade da psoríase em pelo menos 50% em >75% dos doentes.</p> <p>Tratamento mais conveniente dado ao baixo custo e à administração semanal.</p>	<p>Moderadamente eficaz como Monoterapia.</p> <p>Início do efeito clínico: 4-8 semanas.</p> <p>Avaliação da eficácia após 3-4 meses na dose inicial.</p>
Segurança	<p>Nefrotoxicidade, HTN, imunossupressão; risco acrescido de malignidade se antes de PUVA.</p>	<p>Hepatotoxicidade; o uso crónico pode levar a fibrose hepática; alterações fetais ou morte, mielossupressão, fibrose pulmonar, reações cutâneas graves; mais raramente, infeções graves.</p>	<p>Hepatotoxicidade, alterações níveis de lipídios, alterações fetais ou morte, alopecia, mucocutânea toxicidade, hiperostose.</p>

Continuação do quadro 3.7

Contraindicações	Absoluto: Hipertensão descontrolada, função renal anormal, história ou malignidade atual. Relativo: histórico de malignidade, inclusivamente quando em terapêutica concomitante com PUVA	Absoluto: gravidez, lactação, períodos de tentativas de conceção, disfunção da medula óssea, abuso de álcool Relativo: disfunção hepática, hepatite, insuficiência renal, infeções graves, função pulmonar reduzida.	Absoluto: na gravidez ou durante 3 anos após o fim do tratamento com Acitretina, amamentação, períodos de tentativas de conceção, interação com abuso de álcool, disfunção hepática e renal. Descontinuar o tratamento se a resposta for inadequada.
Efeitos Secundários	Hipertensão, toxicidade renal cumulativa, alteração da função hepática (dose-dependente e reversível), dislipidemia, hiperplasia gengival, hipertricosose (crescimento aumentado de pelos em qualquer área do corpo), hiperlipidemia (aumento da concentração sanguínea de lípidos), tremores e cefaleias. Deve evitar-se ultrapassar os 4 ciclos de 12 semanas.	Hepatotoxicidade aguda e crónica, pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue), estomatite, dispepsia, náuseas, perda de apetite, dor abdominal, alterações da função hepática e queda de cabelo moderada.	Secura da mucosa ocular (conjuntivite, xeroftalmia), visão turva, diminuição da visão noturna, queratite ulcerativa, epistaxe (hemorragia nasal), rinite, xerostomia (boca seca), sede, queilite (irritação ou inflamação labial), prurido, alopecia, esfoliação da pele, alterações da função hepática e hiperlipidemia.
Gravidez	C	X	X

AICAR, ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida; G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase; IL, interleucina; HTN, hipertensão; NF-AT, fator nuclear de células T ativadas; PUVA, psoraleno e luz ultravioleta A; C- Risco não pode ser descartado. X- Contraindicado na gravidez.

3.6.2.5 Ésteres de Ácido Fumárico

Os ésteres de ácido fumárico são usados em diversos países da Europa, nomeadamente na Alemanha, para o tratamento sistémico da psoríase, com o nome comercial Fumaderm[®], mas em Portugal este medicamento ainda não está disponível. Estes derivados do fumarato são uma terapêutica eficaz, segura e económica no tratamento

da psoríase em placas moderada a grave. Do que se sabe acerca do mecanismo de ação dos ésteres de ácido fumárico foi possível perceber que apresentam propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anti-proliferativas. As *guidelines* alemãs recomendavam uma dose máxima de 1,2g/dia (seis comprimidos de Fumaderm®), contudo, 2 a 4 comprimidos são geralmente suficientes. A dose é aumentada gradualmente até que os doentes atinjam a resposta clínica desejável, momento a partir do qual se vai diminuído a dosagem até se atingir a fase de manutenção. (70, 73).

Em Portugal, o fumarato de dimetilo com o nome comercial Skilarence® está aprovado em comprimidos de 30mg ou 120mg gastroresistentes e indicado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos com necessidade de uma terapêutica medicamentosa sistémica (74), porém, não é ainda comercializado. O mesmo foi aprovado pela EMA em 2017, por se considerar que a sua substância ativa reduz a atividade do sistema imunológico, atuando nas Células T (tipo de glóbulo branco que faz parte do sistema imunológico) para evitar que as células produzam substâncias que causam inflamação e levam à psoríase (75). Acredita-se que o seu mecanismo de ação anti-inflamatório e imunomodulador esteja associado à sua interação com a glutathione reduzida intracelular das células envolvidas diretamente na patogénese da psoríase. Considera-se que a principal atividade do fumarato de dimetilo é imunomoduladora, resultando numa alteração do perfil de células T auxiliares (Th) de Th1 e Th17 para um fenótipo Th2. A produção de citocinas inflamatórias é reduzida com indução de eventos proapoptóticos, inibição da proliferação de queratinócitos, diminuição da expressão de moléculas de adesão e diminuição do infiltrado inflamatório no interior das placas psoriáticas (74).

No que se refere à dosagem, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose inicial baixa com aumentos graduais subsequentes. Na primeira semana, uma dose diária de 30 mg (um comprimido à noite); na segunda semana, uma dose de 30 mg tomada duas vezes por dia (um comprimido de manhã e um à noite); e na terceira semana, uma dose de 30 mg tomada três vezes por dia (um comprimido de manhã, um ao meio do dia e um à noite). A partir da quarta semana, o tratamento é alterado para apenas um comprimido da dose de 120 mg à noite. Esta dose é seguidamente aumentada com um

comprimido de 120 mg por semana em diferentes momentos do dia durante as 5 semanas subsequentes. A dose máxima diária permitida é de 720 mg (seis comprimidos de 120 mg). As reações adversas mais frequentemente observadas com este fármaco são acontecimentos gastrointestinais seguidos de rubor e linfopenia (74).

3.6.2.6 Agentes biológicos

A terapia biológica tem-se desenvolvido rapidamente, muito em parte devido aos avanços na tecnologia de DNA recombinante, na microbiologia e na imunologia. O conhecimento atual da fisiopatologia e das bases imunopatogénicas da psoríase, bem como os avanços significativos na área da biotecnologia permitiram o desenvolvimento de novos fármacos, nomeadamente de novas terapêuticas biológicas que trouxeram uma nova esperança no tratamento da psoríase moderada a grave, aumentando as opções terapêuticas. Os agentes biológicos inibem as células T ou bloqueiam proteínas como o TNF- α , IL que são a causa principal de inflamação e manifestações psoriáticas, pela proliferação excessiva de queratinócitos, o que pressupõe um dos marcos mais significativos no tratamento da psoríase nos últimos anos (4, 17, 60, 76, 77).

Hoje em dia, os agentes biológicos são utilizados no tratamento de doentes que não respondem às terapias sistémicas ou são intolerantes às mesmas (77). Para além da sua eficácia, os agentes biológicos representam uma mais-valia em termos de segurança, não provocando a toxicidade de órgãos, tais como a nefro ou a hepatotoxicidade que resultam de tratamentos sistémicos convencionais (77). Deste modo, doentes com psoríase moderada a grave que não respondem ou que são intolerantes às terapias sistémicas são elegíveis para tratamento com fármacos biológicos (13, 32).

Existem dois tipos de agentes biológicos (54): os Anticorpos Monoclonais, nos quais se incluem os anticorpos quiméricos, os anticorpos humanizados e os anticorpos humanos; e as Proteínas de fusão. Os agentes biológicos podem ainda ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação, nomeadamente, os bloqueadores de citocinas e os modeladores de células T e/ou células apresentadoras de antígenos/Anti-CD11a. No que se refere aos bloqueadores de citocinas, estes dividem-se em Anti-TNF α (11, 54, 76, 77), que se revelaram um tratamento promissor em tipos de psoríase moderada a grave

e não responsivas às terapias sistêmicas (13), nos quais se incluem o *Adalimumab*, Humira®, o *Etanercept*, Enbrel®, o *Infliximab*, Remicade®, o *Golimumab*, Simponi® (aprovado apenas para a artrite psoriásica); os inibidores da IL-17 (*ixekizumab*, *brodalumab*, *secucinumab*); os Anti-IL12/23p40, nos quais se inserem o *Ustecinumab*, Stelara® (aprovado apenas para a psoríase vulgar em placas) e o ABT 874 (Briakinumab, ensaios clínicos de fase III) e as proteínas de fusão (*etanercept*). De destacar que apenas 4 moduladores de citocinas (*adalimumab*, *etanercept*, *infliximab* e *ustecinumab*) estão aprovados pela EMA para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Relativamente aos modeladores de células T e/ou células apresentadoras de antígenos/Anti-CD11a, encontramos o Efalizumab, Raptiva® (retirado do mercado na Europa em Fevereiro de 2009, após a notificação de três casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva) e o Alefacept, Amevive® (não comercializado na Europa, mas aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave desde 2003). Ambos não se encontram autorizados pela *Agência Europeia do Medicamento* (EMA) (11, 24, 54, 76, 77).

A classificação atrás referida é fundamental nos casos em que se torna necessário alterar a terapêutica entre biológicos com mecanismos de ação diferentes, sempre que se verifique a ausência de resposta de um deles no tratamento da doença ou quando há efeitos adversos significativos. Inclusivamente, no próprio grupo dos anti-TNF α , existem diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas, que serão objeto de melhor elucidação mais à frente, e que, associadas à heterogeneidade da doença, podem explicar as diferentes eficácias clínicas, segurança e respostas quando se alterna entre Anti-TNF α (54).

O *ustecinumab* foi aprovado pela EMA em 2009 para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos e é administrado por via subcutânea numa dose de 45mg (ou 90mg se peso corporal >100kg) à semana 0, 4 e posteriormente de 12 em 12 semanas. A terapêutica deverá ser interrompida caso não se atinja uma resposta adequada às 28 semanas. Vários estudos demonstraram a eficácia deste fármaco no tratamento da psoríase, registando-se uma melhoria clínica por volta da segunda semana com resposta máxima entre as 20 e as 24 semanas, em que cerca de 67% e 72%

dos doentes atingiam um PASI 75 (melhoria de 75% do PASI inicial) às 12 semanas, quando tratados com 45 ou 90mg, respetivamente. Por outro lado, a recidiva (perda do PASI 75) ocorreu em média após 15 semanas da suspensão terapêutica, sem risco de efeito *rebound* (agravamento superior ao PASI inicial da doença), podendo o tratamento ser reiniciado sem aparente perda da eficácia. Os efeitos adversos mais frequentemente observados incluíram infeções das vias aéreas superiores, artralguas, tosse e cefaleias. No entanto, a sua eficácia e segurança em doentes adolescentes (12-18 anos) carece de maior estudo (11, 14).

Quanto aos anticorpos anti-IL-17 (*secucinumab*, *ixekizumab* e *brodalumab*) estes inibem a IL-17 produzida pelas células Th17 ou o seu recetor. Existem duas isoformas da IL-17 que podem ser libertadas sob a forma de homodímeros (IL-17A e IL-17F) ou heterodímeros (IL17A/F). As três citocinas desempenham as mesmas funções e ligam-se ao mesmo recetor. Os agentes biológicos que neutralizam a IL-17 são específicos para a isoforma IL-17A. Foi demonstrado em modelos animais que a IL-17F pode compensar a falta da IL-17A (11). No caso do *secucinumab*, trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humano que neutraliza seletivamente a IL-17A. Em ensaios clínicos realizados com doentes com psoríase em placas moderada a grave, foi possível observar uma melhoria de 63% no PASI médio às 12 semanas após uma dose única de *secucinumab* (3mg/kg por via endovenosa) com 72%, 44% e 11% dos doentes a atingirem um PASI 50, PASI 75 e PASI 90, respetivamente. A eficácia foi observada por volta da segunda semana de tratamento e não se observou o desenvolvimento de anticorpos anti-*secucinumab* (11). Assim sendo, o *secucinumab* parece ser uma opção de tratamento altamente eficaz para doentes com psoríase moderada a grave, opção preferencial a outras opções, o *etanercept* e o *ustecinumab*. A sua eficácia foi também comprovada no tratamento da psoríase localizada em áreas difíceis de tratar, como o couro cabeludo, palmas das mãos e dos pés e unhas. (24)

O *ixekizumab* é um anticorpo monoclonal que se liga de forma seletiva e com elevada afinidade à IL-17A. O *ixekizumab* demonstrou ser eficaz no tratamento da artrite reumatoide. Estão em curso dois ensaios clínicos para avaliar a eficácia e a segurança do *ixekizumab* no tratamento da psoríase em placas moderada a grave (11).

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

O *brodalumab* é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga aos recetores da IL-17, inibindo a ação da IL-17A, da IL-17-F e da IL-17A/F. Num ensaio clínico levado a cabo com doentes com psoríase em placas moderada a grave, o PASI médio às 12 semanas foi de 45%, 85,9%, 86,3% e 76% nos doentes que receberam, respetivamente, 70mg, 140mg, 210mg e 280mg subcutâneas de *brodalumab*. Foi atingido um PASI 75 ou um PASI 90 (melhoria de 90% do PASI inicial) às 12 semanas, respetivamente, por 77% e 72% dos doentes com 140mg de *brodalumab*, 82% e 75% com 210mg (11).

No que se refere ao *Etanercept*, que foi aprovado em novembro de 2016 para uso pediátrico (27), o seu perfil de segurança em tratamentos a longo prazo até 48 meses já foi verificado em vários ensaios clínicos com doentes com psoríase vulgaris ou em placas moderada a grave, em que receberam 25 mg ou 50 mg duas vezes por semana durante 3 meses, tendo sido obtida uma boa tolerância ao agente, sem evidências de toxicidade. Os estudos sugeriram, assim, que o *etanercept* é geralmente bem tolerado pelos doentes durante o período de tratamento de 4 anos, apresentando poucas infeções graves, doenças malignas ou efeitos adversos cardiovasculares (14).

Quanto ao *Infliximab*, foi testada a segurança e o nível de tolerância a este agente biológico em tratamentos durante 12 meses ou mais em doentes com psoríase vulgaris ou em placas moderada a severa. A dosagem usada foi de 3 mg kg⁻¹ ou 5 mg kg⁻¹. Os doentes na sua maioria revelaram boa tolerância ao *infliximab*, ainda que exista o risco de alguma eventual hepatotoxicidade e algum aumento de infeções (14).

Relativamente ao *Adalimumab*, este apresenta uma eficácia excelente no tratamento de casos mais graves de psoríase, registando boa tolerância e melhorias significativas na qualidade de vida destes doentes (76). Parece existir segurança na sua utilização em doentes com psoríase vulgaris ou em placas moderada a grave, em tratamentos a longo prazo. Estes doentes receberam uma dose inicial de 80 mg deste agente biológico, seguida de uma dose de 40 mg em cada semana, durante 12 semanas e os resultados obtidos sugerem que o perfil de efeitos adversos resultantes do uso de *adalimumab* permanece estável ao longo de aproximadamente três anos de terapia, o que significa que é uma terapêutica recomendada em tratamentos de longo prazo (14).

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

De acordo com os dados obtidos, a eficácia do *brodalumab* é superior, em termos de resposta PASI, ao *adalimumab*, ao *etanercept*, ao *infliximab*, ao *secucinumab* e ao *ustecinumab*, sendo possivelmente semelhante à resposta PASI ao *ixekizumab*. (13)

Os agentes biológicos conseguem ter propriedades protetoras em algumas comorbidades comuns e podem ser mais seguros em doentes que consomem álcool ou em grávidas. Para além disso, contrariamente a outros fármacos, os agentes biológicos podem ser prescritos sem exigir tantos parâmetros laboratoriais, sem a realização de biópsias do fígado e sem receios de desenvolvimento de hipertensão (27).

Apesar da segurança demonstrada pelo seu uso, a terapêutica com agentes biológicos deve ser individualizada, dependendo da gravidade e extensão das lesões, das particularidades do doente, do perfil benefício-risco e da resposta ao tratamento (32).

Em relação aos vários fármacos biológicos, os mesmos partilham alguns pontos comuns (quadro 3.8) que devem ser considerados aquando da sua prescrição (51).

Quadro 3.8– Pontos comuns partilhados pelos diversos agentes biológicos, adaptado de Torres, T. *et al.* (2021) (51)

Infeções	- Rastreio de tuberculose e vigilância nos doentes com prova de tuberculina negativa e teste IGRA negativo ou indeterminado.
Vacinação	- As vacinas vivas estão contraindicadas em doentes sob terapêutica biológica. No caso de necessidade, é fundamental a discussão com o dermatologista. - As vacinas da gripe e pneumocócica devem ser recomendadas, assim como a atualização do Plano Nacional de Vacinação.
Gravidez	- A terapia biológica está contraindicada. Neoplasias: - Devem ser incentivados os programas de rastreios, conforme preconizado para a população em geral; - A terapia biológica está contraindicada em doentes com neoplasia há menos de 5 anos; - Deve ser avaliado o risco de cancro cutâneo não-melanoma.

Cirurgias	- A terapia biológica deve ser suspensa em cirurgias programadas tipo III (cirurgias contaminadas, ou seja, as realizadas em tecidos colonizados por flora microbiana abundante, de difícil descontaminação, na ausência de processo infeccioso local. Consideram-se contaminadas as cirurgias realizadas no cólon, reto e ânus; em tecido com lesões cruentas e cirurgias de traumatismo crânio encefálicos abertos) ou IV (cirurgias infectadas, ou seja, as realizadas em qualquer tecido, na presença de processo infeccioso local).
------------------	--

No que se refere à farmacologia e mecanismo de ação dos agentes biológicos, no quadro 3.9 apenas se abordam os 3 anti-TNF α (Adalimumab, Etanercept e Infliximab) e o anti-IL12/23p40 (Ustekinumab), aprovados pela EMA para utilização nos países europeus, no tratamento da psoríase em placas (54).

Quadro 3.9 – Farmacologia e mecanismo de ação dos agentes biológicos, adaptado de Marques Pinto, G. & (Filipe, P. (2012) (54)

Agente Biológico	Farmacologia	Mecanismo de Ação
Adalimumab	Anticorpo monoclonal humano recombinante expresso em células de ovário do hamster chinês.	Adalimumab liga-se especificamente ao TNF- α e neutraliza a função biológica do TNF bloqueando a sua interação com os recetores TNF p55 e p75 da superfície celular. Adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1).

<p>Etanercept</p>	<p>Proteína de fusão de recetor do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de DNA recombinante num sistema de expressão do ovário de hamster chinês. O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do recetor-2 do fator de necrose tumoral humano.</p> <p>A potência é determinada pela medição da capacidade do etanercept para neutralizar a inibição do crescimento das células mediadas pelo TNFα. A atividade específica do etanercept é de 1,7 x 10⁶ unidades/mg.</p>	<p>Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição da ligação do TNF-α ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (p.ex. citocinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.</p>
<p>Infliximab</p>	<p>Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico produzido por tecnologia de DNA recombinante.</p>	<p>O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico homem-murino que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do TNFα, mas não à linfotóxina α (TNFβ). Inibe a atividade funcional do TNFα numa vasta gama de bioensaios in vitro. O infliximab preveniu a doença em ratos transgênicos que desenvolveram poliartrite como resultado da expressão constitutiva de TNFα humano e, quando administrado após o início da doença, permitiu curar as articulações que apresentavam erosão. In vivo, o infliximab forma rapidamente complexos estáveis com o TNFα humano, um processo que evolui paralelamente com a perda de bioatividade do TNFα.</p>

<p>Ustecinumab</p>	<p>Anticorpo monoclonal anti-interleucina (IL)-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino, utilizando a tecnologia de DNA recombinante.</p>	<p>O ustecinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga com grande afinidade e especificidade à subunidade da proteína p40 das citocinas humanas IL-12 e IL-23. Inibe a atividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que estas citocinas se liguem ao seu recetor proteico IL-12Rβ1 expresso na superfície das células imunitárias. O ustecinumab não se consegue ligar à IL-12 ou à IL-23 quando se encontra pré-ligado aos recetores IL-12Rβ1 da superfície celular. Assim, não é provável que o fármaco contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células que expressam o recetor.</p> <p>A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas segregadas por células ativadas por antígenos, tais como macrófagos e células dendríticas. As IL-12 e IL-23 participam na função imunitária contribuindo para a ativação das células NK e para a diferenciação e ativação das células T CD4+. No entanto, a regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase. O ustecinumab previne as contribuições da IL-12 e IL-23 para a ativação de células imunitárias, tais como a sinalização intracelular e a secreção de citocinas. Assim, acredita-se que o ustecinumab interrompe a sinalização e as cascatas de citocinas que desempenham um papel relevante na patologia da psoríase.</p>
---------------------------	--	--

Quanto aos efeitos adversos, os mais comuns registados nos vários agentes biológicos comercializados em Portugal, são os presentes no quadro 3.10.

Quadro 3.10 – Efeitos adversos mais comuns a ter em consideração nos fármacos biológicos comercializados em Portugal, adaptado de Torres, T. *et al.* (2021) (51)

Agente biológico	Efeitos adversos mais comuns a ter em consideração
Anti-TNF-α Etanercept, Adalimumab e Infliximab	Reativação de tuberculose–risco superior com anti TNF- α
Anti IL-12/23 Ustekinumab	Sintomas de doença desmielinizante – essencialmente com anti TNF- α
Anti IL-17 Secucinumab, Ixecizumab e Brodalumab	Candidíase – essencialmente com anti IL-17 Infeções – apresentação menos típica e potencialmente mais grave
Anti IL-23 Guselcumab, Tildracizumab e Risancizumab	Reação no local da injeção

Parece existir alguma controvérsia quanto ao uso de agentes biológicos, em que alguns autores defendem as suas vantagens enquanto terapia remittente de um transtorno potencialmente vitalício, enquanto outros questionam o seu preço, excessivamente caros, havendo a necessidade de serem desenvolvidas alternativas menos dispendiosas (2). Não obstante as controvérsias, os novos conhecimentos acerca da fisiopatologia da psoríase permitiram o desenvolvimento destes agentes, que se têm mostrado mais eficazes e seguros do que terapêuticas sistémicas convencionais, além de permitirem tratamentos a longo prazo e não terem interações medicamentosas (51).

De destacar que estes medicamentos são dispensados única e exclusivamente em regime de farmácia hospitalar.

Posto isto, apesar do significativo avanço terapêutico que representam os agentes biológicos, continua a existir alguma preocupação relativamente à sua eficácia a longo prazo assim como à segurança destes fármacos, devido, nomeadamente, à recidiva após a suspensão do tratamento, aos custos financeiros a eles associados e à imunossupressão por eles causada com conseqüente risco do desenvolvimento de

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

infecções graves, como a tuberculose, por exemplo, de neoplasias ou de doenças desmielinizantes (11, 32).

Infelizmente, nenhum destes fármacos levanta a hipótese de uma possível cura para a psoríase (11). Para além disso, a maioria dos doentes não atinge a completa depuração da pele o que faz com que muitos descontinuem o tratamento, devido à perda de resposta ao longo do tempo ou aos efeitos adversos (13).

No quadro 3.11, podemos encontrar uma análise comparativa dos vários tratamentos com agentes biológicos.

Quadro 3.11- Tratamentos para a psoríase com agentes biológicos, adaptado de Gudjonsson, J. E., & Elder, J. T. (2019) (12)

	USTECINUMAB	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	SECUCINUMAB	IXEKIZUMAB
Mecanismo	Liga p40 (a subunidade comum de IL-12 e IL-23); Bloqueia a diferenciação e proliferação de Th1 e Th17	Humano recombinante, recetor TNF- α solúvel; liga-se ao TNF- α , neutralizando a sua atividade	Anticorpo monoclonal quimérico que tem elevada especificidade, afinidade e avidéz para o TNF- α	Anticorpo monoclonal recombinante humano que atinge especificamente o TNF- α	Anticorpo monoclonal recombinante humano que atinge especificamente o IL-17 ^a	Anticorpo monoclonal humano que atinge especificamente o IL-17 ^a
Posologia	injeções SC; dosagem consoante o peso corporal: <100 kg: 45mg >100 kg: 90mg Administração nas semanas 0 e 4 e depois a cada 12 semanas	injeções SC de 25 a 50mg duas vezes por semana; geralmente 50mg duas vezes por semana durante 12 semanas seguido por 50mg semanalmente. Em pediatria, é recomendada a dosagem de 0,8mg/kg semanalmente até um máximo de 50mg por semana	Perfusão IV; 5-10 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6	Dosagem inicial de 80mg seguida por 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial	Injeções de 150 a 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido por injeções a cada 4 semanas	Injeção de 160mg na semana 0 seguida de 80mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12; depois 80mg a cada 4 semanas
Eficácia	PASI-75 às 12 semanas, 67%; 71%–78% na semana 28	PASI-75 às 12 semanas, 34% às 24 semanas, 44% para os 25mg duas vezes por semana vs 49% e 59% para dosagem de 50mg duas vezes por semana	PASI-75 às 10 semanas, 82% (5 mg/kg) e 91% (10 mg/kg); à semana 26, 57% dos doentes mantiveram PASI-50 e 50% mantiveram PASI-75	PASI-75 às 16 semanas, 71%	PASI-75 na semana 12 na média de 77%–82% PASI-90 52%–59% e PASI-100 24%–29% para 300mg de dosagem	PASI-75 na semana 12 alcançando 87% dos doentes; PASI-90 em 68% e PASI-100 em 38% dos doentes
Segurança	Infeções graves, risco acrescido de malignidade, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível; não é recomendada a administração de vacinas “vivas”	Infeções graves, exacerbação de esclerose múltipla, pancitopenia, malignidade, deterioração de insuficiência cardíaca; tipo sintomas de lúpus; não é recomendada a administração de vacinas “vivas”	Reações à perfusão, infeções, agravamento da esclerose múltipla, malignidade ou doenças linfoproliferativas, agravamento da insuficiência cardíaca; sintomas de lúpus; não é recomendada a administração de vacinas “vivas”	Reações no local da injeção, infeções, sintomas de lúpus, agravamento da insuficiência cardíaca, citopenias, eventos neurológicos; não é recomendada a administração de vacinas “vivas”	Infeções, particularmente nasofaringite; exacerbação de doença inflamatória intestinal; reações de hipersensibilidade; os doentes não devem receber vacinas vivas durante o tratamento	Infeções; Reações de hipersensibilidade; exacerbação de doença inflamatória intestinal

De forma mais geral, podem ser ainda verificadas as características de segurança dos agentes biológicos divididos pelo seu mecanismo de ação (quadro 3.12).

Quadro 3.12- Características de segurança dos agentes biológicos, adaptado de Marques Pinto, G. & Filipe, P. (2012) (54)

	Anti TNF- α	Anti interleucina 12/23
Contraindicações e Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos seus excipientes • Infecção ativa (incluindo infecção crónica por vírus da hepatite B e C, bem como infecção por VIH e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas • História recente de neoplasia (<5 anos), com exceção de basalioma • Gravidez conhecida ou previsível e aleitamento • Insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV, <i>New York Heart Association</i>) • Doença desmielinizante 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos seus excipientes • Infecção ativa (incluindo infecção crónica por vírus da hepatite B e C, bem como infecção por VIH e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas • História recente de neoplasia (<5 anos), com exceção de basalioma ou carcinoma espinocelular tratados • Gravidez conhecida ou previsível e aleitamento
Reações Adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Reações no local de injeção • Infecções • Tuberculose • Reações cutâneas • Neoplasias • Doenças desmielinizantes • Insuficiência cardíaca congestiva • Anticorpos e Síndrome Lupus-like • Hepatotxicidade • Efeito de classe 	<ul style="list-style-type: none"> • Reações no local de injeção • Cefaleias, tonturas • Infecções respiratórias superiores, nasofaringite • Outras infeções • Neoplasias cutâneas • Depressão • Diarreia • Prurido • Dorsalgia e mialgia • Fadiga
Interações	<p>Não há estudos formais sobre as interações medicamentosas dos biológicos. Estes não devem ser administrados com outros medicamentos imunossuppressores, devido ao elevado risco de infeção associado.</p>	

3.6.3 Terapêutica Adjuvante

3.6.3.1 Emolientes e queratolíticos

As terapêuticas com recurso a agentes emolientes e queratolíticos são geralmente recomendadas, destacando-se os emolientes, que ao minimizarem a evaporação da água, hidratam o estrato córneo (23). Uma vez que os emolientes facilitam a remoção das escamas, consegue-se diminuir o prurido e favorecer a permeabilização cutânea de outros agentes tópicos. Por este motivo, os emolientes não são usados em monoterapia, mas sim como adjuvantes na terapia tópica/sistémica, especialmente em doentes com psoríase vulgar ligeira a moderada, favorecendo assim a ação terapêutica de outros agentes tópicos (58). O uso de emolientes é um tratamento comprovado como terapêutica de manutenção da psoríase após corticosteroides, reduzindo taxas de recidiva em doentes com psoríase leve (15).

No que concerne especificamente aos agentes emolientes como, por exemplo, pomadas, cremes ou até vaselina e parafina, estes atuam formando uma capa oleosa capaz de criar uma impermeabilização e, conseqüentemente, reduzir a perda de água por evaporação, permitindo a hidratação da camada superficial da pele, amolecendo e libertando as placas psoriáticas (3, 58). Os emolientes apresentam-se em cremes e pomadas com ureia ou creme/loção, com uma concentração que varia de 5%-20% de acordo com o tipo de pele e a quantidade de escamas. O ácido salicílico também pode ser utilizado como queratolítico (3%-6%), isolado em óleo e vaselina ou associado à ureia (15).

Por outro lado, os agentes queratolíticos ajudam a controlar a descamação da pele e diminuem a espessura das lesões da psoríase, sendo que o ácido salicílico é um agente queratolítico utilizado na remoção das escamas, na hidratação da pele e na diminuição da hiperqueratose, diminuindo o incómodo aos doentes (23).

No entanto, ainda que o efeito dos queratolíticos permita a penetração e eficácia de outros agentes tópicos, tal como os corticosteroides, o uso do ácido salicílico em pele muito fina e sensível, ou até com pregas, principalmente em crianças, deverá ser controlada, por causa da absorção percutânea e pela possibilidade de irritação tópica. De facto, a utilização do ácido salicílico deve ter um controle apertado, sempre que este

incida numa área muito extensa e de forma continuada, dado que pode produzir irritação local. A aplicação em áreas grandes e inflamadas pode induzir toxicidade com sintomas de náuseas, vômitos, zumbidos ou hiperventilação (23).

Os emolientes podem causar alguns efeitos adversos, como dermatite irritativa ou alérgica de contacto, alergia a fragrâncias e a picadas, acne e distúrbios pigmentares (55), embora não se verifiquem contra-indicações relativas ao uso de emolientes e sejam considerados seguros durante a gestação, período lactante e para uso pediátrico. (58)

3.6.3.2 Fototerapia

Durante séculos a ação da radiação ultravioleta (UV) tem sido utilizada na diminuição e/ou do número de lesões da psoríase. Na psoríase em placas com incidência moderada a grave é recomendada a fototerapia com UV como terapêutica de primeira linha, uma vez que a área a tratar pode ser demasiado extensa ou, pelo contrário, a dispersão das placas psoriáticas dificultar o uso de tratamentos tópicos (32). Para além disso, a fototerapia está recomendada para o tratamento de casos mais graves de psoríase que se localizam nas palmas das mãos, nas plantas dos pés ou no couro cabeludo, especialmente em mulheres grávidas ou em doentes com contra-indicação de terapêutica sistémica (32). A fototerapia poderá ser utilizada isoladamente ou associada com fármacos tópicos e/ou sistémicos, promovendo um controlo mais rápido das dermatoses e permitindo a utilização de doses menores de fármacos, reduzindo assim o desconforto do doente e os efeitos secundários das terapias (32).

Na fototerapia, a radiação eletromagnética é muito eficaz no tratamento de variadíssimas doenças dermatológicas. A radiação UVB atinge fundamentalmente a epiderme, enquanto a radiação UVA tem a capacidade de atingir a epiderme, a derme superficial e a média (2, 53).

A fototerapia UV tem sido habitualmente utilizada no tratamento da psoríase, em particular a terapia UVB indicada para lesões que ocupam pelo menos 10% da superfície corporal (78). A radiação UVB induz a apoptose de células T patogénicas, residentes na epiderme, e de queratinócitos, promovendo a imunossupressão local e sistémica (2, 15,

78). No entanto, a fototerapia ocupa muito do tempo do doente, uma vez que o tratamento padrão consiste em 2-3 sessões por semana (79).

Ambos os mecanismos de ação de UVB e PUVA no tratamento da psoríase são considerados imunomoduladores (2). A fototerapia com UVB em dosagens elevadas é praticamente tão efetiva como com a PUVA. Ambos os métodos podem ser feitos em regime de ambulatório. A radiação com UVB, que interfere na produção de proteínas e ácidos nucleicos, que leva à redução da proliferação de queratinócitos, apresenta várias vantagens, nomeadamente o facto de não necessitar de terapêutica oral, e de não necessitar de cuidados pós sessão devido à fotossensibilidade (15). Ocorre ainda uma redução do número de células de Langerhans e de secreção de citocinas nos macrófagos, para além de uma diminuição do número de linfócitos Th-17. A fototerapia com radiação UVB está indicada para doentes intolerantes a medicação por via oral, para os que melhoram significativamente com a exposição solar ou que apresentam lesões de espessura fina e ainda para doentes em gestação ou lactação e pediátricos (15).

Já a fototerapia com psoraleno mais radiação ultravioleta A (PUVA) resulta de técnicas que usam psoralenos para aumentar a sensibilidade à radiação UVA (320-400 nm). A fototerapia com PUVA está indicada para doentes com placas psoriáticas espessas ou localizadas na zona palmoplantar, por penetrar melhor nessas regiões, para aqueles que manifestam lesões ungueais, ou em doentes resistentes à terapêutica com fototerapia por radiação UVB (15).

Os efeitos adversos a curto prazo resultantes da fototerapia são geralmente ligeiros (78), como náuseas, tonturas (2), eritema, edema, prurido, dor, púrpura, petéquias transitórias, bolhas e crostas, e ocorrem durante o tratamento ou nas primeiras 24 horas após o tratamento (78). Já a longo prazo, destacam-se cefaleias, danos actínicos na pele, hiperpigmentação ou hipopigmentação, fotossensibilidade e, ainda, pele seca e enrugada (2). Pode registar-se também uma maior incidência de melanoma e de outras neoplasias cutâneas, principalmente quando os tratamentos são de longa duração e em altas dosagens de psolarenos. Ainda outro efeito indesejável possível é o envelhecimento precoce, com o aparecimento de manchas pigmentadas e dispersas ao longo de toda a área onde a radiação incide, e cataratas. Para minimizar este último

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

efeito, recomenda-se que os doentes usem óculos de sol durante o tratamento, bem como durante as 24 horas seguintes. Para além disso, a sua eficácia parece ser limitada em certos locais do corpo, como o couro cabeludo, as principais dobras cutâneas e a parte inferior das pernas. Não é um tratamento recomendado em crianças menores de 12 anos nem em mulheres grávidas e nas que sofrem de doenças cardíacas e/ou cerebrovasculares, preexistentes ou evidente malignidade da pele (78, 79).

Veja-se, de seguida, os vários de tipos de fototerapia usada no tratamento da psoríase (quadro 3.13).

Quadro 3.13 -Tipos de fototerapia usada no tratamento para a psoríase, adaptado de Gudjonsson, J. E., & Elder, J. T. (2019) (12)

	UVB de Banda Estreita (NBUVB; 310-331 NM)	UVB de Banda Larga (BBUVB)	PUVA
Posologia	Dosagem baseada ou no tipo de pele Fitzpatrick ou MED; determinar MED; tratamento inicial a 50% de MED, seguido de três a cinco tratamentos semanais; lubrificar antes do tratamento. Tratamentos 1-20: aumento em 10% do MED inicial Tratamentos ≥21: aumentar conforme prescrito pelo médico Terapia de manutenção após > 95% de depuração: uma vez por semana por 4 semanas; manter a mesma dosagem uma vez a cada duas semanas durante 4 semanas; diminuir a dosagem para 25% uma vez a cada 4 semanas, 50% da dosagem mais elevada	A dosagem pode ser administrada de acordo com o tipo de pele Fitzpatrick; tratamento inicial a 50% do MED seguido por três a cinco tratamentos semanais Tratamentos 1-10: aumento da dosagem em 25% do MED inicial Tratamentos 11-20: aumento de 10% do valor inicial MED Tratamentos ≥21: aumento conforme prescrito pelo médico	É recomendada a dosagem baseada em MPD; se a testagem MPD for impraticável, pode definir-se um regime de acordo com o tipo de pele Dosagem inicial: 0,5–2,0 J/cm ² , dependendo do tipo de pele (ou MPD) Tratar duas vezes por semana, aumentar 40% por semana até eritema e, de seguida, até ao máximo de 20% por semana Não aumentar mais quando atingidos os 15 J/cm ²
Eficácia	>70% de melhoria em um estudo por partes do corpo após 4 semanas de tratamento; 9 de 11 doentes manifestaram depuração; mais eficaz do que BB-UVB	47% de melhoria em um estudo por partes do corpo após 4 semanas; apenas 1 de 11 doentes manifestou depuração	Induz remissão em 70%–90% dos doentes; menos conveniente do que NB-UVB, mas pode ser mais eficaz

Continuação do quadro 3.13

Segurança	Fotodano, ligeira erupção polimórfica, risco acrescido do envelhecimento da pele e de cancro de pele, mas inferior a isso para PUVA	Fotodano, ligeira erupção polimórfica, aumento do risco de envelhecimento da pele de cancro de pele	Fotodano, envelhecimento prematuro da pele, aumento do risco de melanoma e de cancro de não melanoma, danos oculares; requer proteção ocular com psoralenos orais
Contraindicações	Absoluto: distúrbios de fotossensibilidade Relativo: medicação fotossensibilizante, melanoma e cancro de pele não melanoma	Absoluto: distúrbios de fotossensibilidade Relativo: medicação fotossensibilizante, melanoma e cancro de pele não melanoma	Absoluto: distúrbio de sensibilidade à luz, lactação, melanoma Relativo: idade <10 anos, gravidez, medicação fotossensibilizante, cancro de pele não melanoma, disfunção grave de órgão
Observações	Eficaz como monoterapia, mas o alcatrão mineral, a antralina ou terapias sistémicas podem aumentar a eficácia em situações de maior resistência	O alcatrão mineral, a antralina ou terapias sistémicas podem aumentar a eficácia em situações de maior resistência	Recomendado em <200 tratamentos totais (ou <2000 J/cm ² UVA); a combinação com retinoides orais pode reduzir a exposição cumulativa aos raios UVA

MED, dose mínima de eritema; MPD, dosagem fototóxica mínima; PASI, Índice de Área e Gravidade da Psoríase; UVA, ultravioleta A; UVB, ultravioleta B.

4 O papel do farmacêutico

Em 2021, foi publicado em Diário da República o novo *Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos* que corresponde ao Regulamento n.º 1105/2021 (80) e que, em suma, define um “conjunto de princípios e normas de conduta que devem servir de orientação nos diferentes aspetos das relações humanas que se estabelecem no âmbito do exercício da profissão farmacêutica” (p. 143) (80). Ora, partindo deste pressuposto relacional, estipula o referido documento que o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo fundamental “a proteção da dignidade, dos direitos fundamentais e do bem-estar do doente” (p. 145), considerando-se o farmacêutico um profissional de saúde com as competências necessárias para levar a cabo as diversas tarefas relacionadas ao medicamento e outras tecnologias de saúde, de modo a assegurar a maior qualidade, eficácia e segurança da farmacoterapia, bem como a capacidade de executar as várias ações de educação dirigidas à comunidade com vista à promoção da saúde e prevenção da doença (80).

Na melhor resposta aos cuidados de saúde à comunidade, não se pode ficar indiferente ao facto de que, em 2019, mais propriamente a 15 de setembro, o *Serviço Nacional de Saúde* (SNS) (81) idealizado por António Arnaut completou 40 anos de existência, serviço este que tem procurado garantir o acesso geral, universal e gratuito a cuidados de saúde por parte de todos os cidadãos em Portugal (81).

No entanto, apesar do SNS se encontrar cada vez mais acessível à grande maioria da população, nomeadamente através da disponibilização da linha de *Saúde 24* e de outras respostas de proximidade, como por exemplo as unidades de saúde familiar (USF), mais ajustadas às necessidades da população portuguesa e posicionando a pessoa com doença no centro do sistema de saúde, a atual sobrecarga do SNS tem como consequência uma tendência para a diminuição acentuada do tempo de permanência dos indivíduos nos hospitais e a transferência de muitos dos cuidados, que antes eram considerados como hospitalares, quer para os serviços de apoio à comunidade quer para as próprias famílias (82). Nesse sentido, o *Programa XXII do Governo Constitucional* (68) tem como objetivo promover um SNS mais justo e inclusivo com vista a uma melhor resposta às necessidades da população, reconhecendo-se que os cuidados de saúde

primários são a base do sistema de saúde português e o melhor caminho para atingir a meta da cobertura universal em saúde (83). Embora no contexto da pandemia COVID19 se tenha destacado a resposta dada pelo SNS perante este novo desafio, ficaram também evidenciadas as suas maiores fragilidades, nomeadamente os tempos de espera para consulta e cirurgias que constituem uma das maiores pressões sobre o SNS (83).

Tendo em conta as limitações do SNS, mas também a mais-valia que o serviço farmacêutico representa, os doentes tendem, de facto, a procurar o farmacêutico em primeira instância, por este desempenhar um papel fundamental de proximidade nas questões relacionadas com a saúde e ser visto, pela generalidade dos doentes, com competências técnicas na área do medicamento. No *Relatório do Projeto de Proximidade* (84), realizado em 2020 por um grupo de trabalho criado pelo Ministério da Saúde para avaliar e propor modelos de dispensa de medicamentos hospitalares num regime de maior proximidade, a *Sociedade Portuguesa de Farmacêuticos de Cuidados de Saúde* salienta que uma das grandes conclusões retirada da pandemia COVID19 foi o papel do farmacêutico, considerado o profissional de saúde de grande proximidade dos utentes, representando um elemento de apoio e de confiança para os mesmos e que, pelo seu desempenho, permitiram que algumas vidas tenham sido poupadas (84).

Há ainda que recordar o facto de as farmácias estarem abertas o dia todo, apresentando-se como um serviço sempre disponível e de grande conveniência para a maioria das pessoas, inclusivamente porque não requer qualquer marcação de consulta. Neste sentido, as farmácias representam o primeiro local a que os doentes recorrem com doenças comuns (85), sendo que a Portaria n.º 1429/2007 (86), de 2 de novembro, alterada pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril (87), no art.º 2.º, o qual foi alargado nesta sua primeira alteração, clarifica os serviços farmacêuticos que as farmácias podem prestar na promoção da saúde e do bem-estar dos doentes: apoio domiciliário; administração de primeiros socorros; administração de medicamentos; utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica; administração de vacinas não incluídas no *Plano Nacional de Vacinação*; programas de cuidados farmacêuticos; consultas de nutrição; programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de

preparação individualizada de medicamentos, assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos; realização de testes rápidos para o rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB (testes ‘point of care’), incluindo o aconselhamento pré e pós-teste e a orientação para as instituições hospitalares dos casos reativos, de acordo com as redes de referência hospitalar aprovadas e os procedimentos estabelecidos pelas entidades do Ministério da Saúde com competência na matéria; serviços simples de enfermagem, nomeadamente tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados; e cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético, de acordo com as orientações estabelecidas pela Direção-Geral da Saúde (86, 87).

A *Sociedade Portuguesa de Farmacêuticos de Cuidados de Saúde*, em 2020, destacou várias vantagens do ato farmacêutico praticado nas farmácias de proximidade, nomeadamente a redução de insucessos terapêuticos, pois a deteção precoce de sinais e a perceção de sintomas que refletem a perda de eficácia da terapêutica facilita correções, evitando intervenções mais agressivas e com custos mais elevados (84). A redução do absentismo laboral e dos custos de deslocação dos doentes ao hospital foram outras das vantagens referidas, a par de uma melhor adesão do doente à terapêutica, de uma monitorização mais eficaz do plano terapêutico, com maior segurança na utilização correta do medicamento e na deteção precoce de eventos adversos a medicamentos e de interações medicamentosas e não medicamentosas (84).

O papel do farmacêutico reveste-se assim, e cada vez mais, de uma maior responsabilidade na prestação de cuidados de saúde, o qual deve exercer as suas funções com inteira autonomia técnica, científica e deontológica, tal como previsto no n.º 2, do art.º 73.º da Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro, que corresponde à *Quarta alteração ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos* (88).

Esta evidência torna-se ainda mais notória nas patologias de carácter crónico, que muitas vezes implicam polimedicação, por provocarem desconfortos frequentes e persistentes, como os que estão associados aos problemas dermatológicos. É muito frequente encontrar doentes que recorrem à ajuda do farmacêutico, com o objetivo de que este avalie a sua terapêutica medicamentosa e ao mesmo tempo identifique potenciais problemas relacionados com a mesma, analise resultados clínicos e até possa

intervir no rastreio de diversas patologias, permitindo assim ao doente reconhecer prematuramente situações que necessitam de intervenção médica (82). Deste modo, pode-se afirmar que o serviço executado pelo farmacêutico consegue minimizar erros relacionados com a administração dos medicamentos e proporcionar melhor qualidade de vida aos doentes, em especial os que apresentam patologias crónicas (89).

A necessidade de farmacêuticos, no futuro, estará assim dependente da prestação dos serviços farmacêuticos centrados no doente, para além do serviço de dispensa de medicamentos (82). Tal ajuda e avaliação por parte do farmacêutico, ainda que previstas na alínea h), do art.º 75.º da Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro (88), não deve ficar indiferente ao facto de que o farmacêutico, no exercício da sua profissão, deve ter um grau elevado de dever ético e de responsabilidade, diligenciando os seus atos com zelo e competência, de forma a contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde, tal como sustentado no n.º 2, do art.º 78º da lei supra (88).

Este acompanhamento farmacoterapêutico tem permitido que a profissão farmacêutica tenha evoluído (85), sendo que o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos (88), no seu art.º 78.º, contempla já esta evolução e explicita de forma muito clara que o exercício da atividade farmacêutica tem de priorizar o cidadão em geral e o doente em particular, devendo focar-se na defesa da saúde e bem-estar do doente, promovendo o seu direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança (88).

Independentemente de já estar consagrada na lei ou não, a prestação de serviços farmacêuticos centrados no doente é atualmente emergente e exige novas competências ao farmacêutico. Neste novo paradigma de atuação, ao farmacêutico já não basta conhecer o medicamento a dispensar, como se deverá colocar ao serviço do doente com o objetivo de melhorar os seus resultados clínicos, económicos e humanísticos através da utilização de medicamentos. Deste modo, deverá ser capaz de identificar as necessidades farmacoterapêuticas do doente para melhor tomar decisões, as quais se devem basear tanto em dados objetivos (relacionados com os problemas de saúde e com os medicamentos) como em dados subjetivos (relacionados com a experiência do profissional e com a experiência do doente) (82). Atualmente, o conceito de Cuidados Farmacêuticos é muito mais abrangente, englobando um conjunto de

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

processos clínicos tais como a cedência, a indicação e a revisão da terapêutica, a educação para a saúde, a farmacovigilância, o acompanhamento e no âmbito geral o conceito designado como o uso racional do medicamento (90).

Destacando com maior ênfase o papel fundamental dos farmacêuticos nos cuidados a prestar ao doente, no contexto de pandemia, a iniciativa *Operação Luz Verde*, em funcionamento de forma gratuita durante a vigência do estado de emergência, foi um serviço delineado por farmacêuticos hospitalares e comunitários, em articulação com os distribuidores farmacêuticos e com o apoio das Ordens dos Médicos e dos Farmacêuticos, que garantiu a continuidade da terapêutica a doentes com várias patologias, evitando a sua deslocação ao hospital apenas para aceder ao medicamento e valorizando a intervenção farmacêutica como fator de confiança dos doentes. Jaime Melancia, Presidente da Associação Portuguesa da Psoríase, destacou que a iniciativa se revelou um enorme contributo para o bem-estar de muitos doentes crónicos, desejando que as aprendizagens e passos dados durante o contexto pandémico sejam úteis para aperfeiçoar o serviço de dispensa de medicamentos e contribuir para uma melhor qualidade de vida dos doentes e uma melhor gestão de recursos em Saúde (84).

Os farmacêuticos são comprovadamente profissionais de saúde habilitados para fornecer uma variedade de serviços, tendo o potencial necessário para melhorar os resultados terapêuticos e a qualidade de vida dos doentes e, como tal, devem estar posicionados na dianteira do sistema de cuidados de saúde (85). De facto, a função do farmacêutico é privilegiada, uma vez que atende o doente de forma individualizada, utilizando etapas cruciais como avaliação inicial, identificação do problema medicamentoso, agendamento e acompanhamento de ações complementares (91).

De Sousa, F.V. & Trevisan, M. (2021) (92) destacam a importância da relação entre farmacêutico e doente, demonstrando que a atuação daquele pode melhorar significativamente os tratamentos, viabilizando o uso de medicamentos e reduzindo as deslocações dos doentes às unidades de saúde, uma vez que consegue verificar sinais e sintomas, avaliar exames laboratoriais e prescrições médicas e indicar um tratamento adequado (92). Procurado pelo doente para obtenção de respostas para múltiplas dúvidas e/ou receios, as competências do farmacêutico veem-se alargadas tanto no

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

âmbito do aconselhamento, como no controlo do cumprimento e monitorização da terapêutica prescrita pelo médico especialista (85). Neste sentido, o aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos e a monitorização dos doentes passam a ser responsabilidades assumidas pelos farmacêuticos, enquanto profissionais que integram o sistema de saúde (90).

A prestação de cuidados farmacêuticos eficazes exige assim que os farmacêuticos dediquem tempo de forma eficaz ao doente e reflitam sobre a sua responsabilidade e prestação do seu serviço. Idealmente, todos os doentes que solicitam a ajuda de produtos ou serviços farmacêuticos também devem receber cuidado farmacêutico, a fim de obterem o máximo benefício terapêutico e evitar eventuais efeitos secundários. No fundo, o serviço e cuidado farmacêuticos constituem um processo colaborativo que envolve o doente, o médico, o farmacêutico e outros prestadores de cuidados de saúde (93). O farmacêutico deve, efetivamente, garantir que o doente recebe e compreende toda a informação oral e escrita acerca da terapêutica ou da patologia de modo a retirar o máximo benefício do tratamento. Assim, cabe-lhe fornecer a informação necessária para um uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos, de acordo com as necessidades individuais de cada doente, atendendo às suas características, faixa etária, polimedicação e comorbilidades. As contraindicações, as interações e os possíveis efeitos secundários do medicamento devem ser também claramente explicados. Na cedência do medicamento, o farmacêutico deve procurar assegurar-se de que o doente não tem quaisquer dúvidas sobre a forma como e quando deve ser tomado, a duração do tratamento e eventuais precauções especiais (90).

Veja-se a este propósito, a figura 4.1 que ilustra o ciclo desejável da prestação dos serviços e cuidados farmacêuticos.

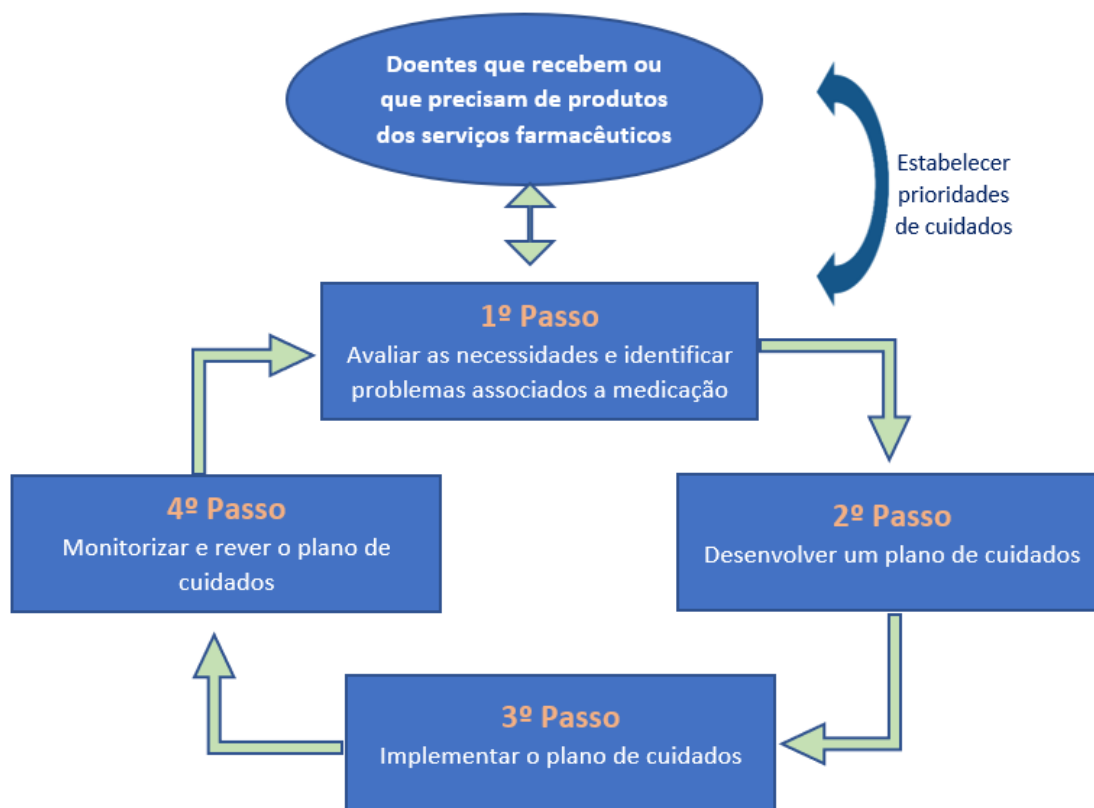


Figura 4.1- Ciclo da prestação dos serviços e cuidados farmacêuticos, adaptado de Wiedenmayer, K., Summers, R. S., Mackie, C. A., Gous, A. G. S., Everard, M. (2006) (85)

Em contexto de farmácia comunitária, estes profissionais de saúde podem e devem participar na monitorização da eficácia da medicação, aferindo parâmetros bioquímicos e fisiológicos, por exemplo, e poderão identificar possíveis reações adversas reportadas pelos doentes durante o contacto com o farmacêutico (85, 93). Devem estar atentos ainda à possibilidade de automedicação por parte do doente. Sempre que consigam verificar estas situações, o farmacêutico deve considerar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, de forma a contribuir para que a automedicação resulte de uma indicação adequada, visando o uso racional do medicamento (90).

Por outro lado, ainda que o farmacêutico seja procurado para aconselhamento, gestão e monitorização de terapêutica prescrita, especialmente em zonas mais rurais, onde o doente deposita nele a responsabilidade pelos resultados que possa obter (85), o especialista deve assegurar-se de que possui suficiente informação para avaliar corretamente o problema de saúde específico de cada doente, o que inclui saber qual é o problema, quais os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados

medicamentos (90). Sempre que considere tratar-se de uma patologia grave e suspeite da necessidade de diagnóstico clínico, o doente deverá ser encaminhado para um médico. Nestas situações, o farmacêutico apenas poderá ceder medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica (90). Assim, ainda que os farmacêuticos possam oferecer intervenções de saúde pública de forma mais conveniente do que outros grupos, não podem trabalhar isoladamente e devem partilhar a sua intervenção com todos os outros profissionais de saúde, como médicos e enfermeiros, no serviço à comunidade (85).

Tratando-se de patologias menores, havendo lugar à dispensa de medicamentos, deve ser prestada toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. Nestes casos, o farmacêutico deverá responsabilizar-se pela seleção de um medicamento não sujeito a receita médica ou de eventual tratamento não farmacológico para aliviar e/ou resolver um transtorno de saúde ou sintoma menor, entendido como de baixa gravidade. Para tal, é essencial considerar o princípio ativo, dose, frequência de administração, duração do tratamento e forma farmacêutica, não esquecendo as particularidades do doente, alergias, comorbilidades e possíveis interações que possam resultar com medicamentos que o doente esteja a tomar (90).

No que se refere ao doente com psoríase em particular, a intervenção do farmacêutico deverá focar-se na educação do doente e na gestão e acompanhamento da sua doença, bem como nos sintomas e na informação e/ou aconselhamento relativamente às várias terapêuticas disponíveis, com o objetivo de prevenir, detetar e corrigir problemas com a medicação, nomeadamente no que se refere a possíveis reações secundárias e eventuais interações, sensibilizando-o para a adequada adesão ao tratamento e promovendo a otimização dos resultados, com o objetivo de melhorar a sua saúde. Este diálogo entre doente e farmacêutico é extremamente importante, uma vez que este último pode ser fundamental na capacitação dos doentes, fornecendo-lhes conhecimento que lhes permitirá gerir a sua própria saúde e o tratamento (85). Não se pode ignorar o facto de que os doentes com patologia psoriática, quando recorrem a um médico, já têm todo um percurso anterior de consultas e avanços e recuos relativamente ao diagnóstico e tratamento da doença. No caso de doenças crónicas,

como a psoríase, é normal existir o chamado *doctor shopping*, em que o doente já pode ter recorrido a um sem número de terapêuticas dentro e fora da medicina convencional e ter-se confrontado com promessas ilusórias de cura definitiva (26).

Tal experiência de vida, provocará necessariamente não só desânimo no doente, como poderá levar a que este desenvolva descrença e resistência às terapêuticas descritas. “As emoções referidas com mais frequência pelos doentes com psoríase, em relação à sua doença, são a raiva, o embaraço pelo incômodo das lesões, a irritação e a vergonha” (p. 6) (26). Perante um doente nesse estado emocional, cabe ao farmacêutico assumir a função fundamental de defesa do melhor bem-estar do doente, no cumprimento do código deontológico que assumiu. Nos cuidados de saúde existem dois componentes fundamentais da qualidade na prestação de serviços: a técnica e a funcional. Nos cuidados de saúde, Varela, P. (26) refere que a componente técnica é difícil de avaliar por parte do doente que possui informação limitada sobre aspetos médicos e, por isso, tende a avaliar os seus aspetos funcionais. Assim, para o doente, a qualidade do serviço depende da diferença entre as suas expectativas prévias e a percepção durante e após a prestação de cuidados (26).

Importa por isso perceber em que medida já existem estudos que comprovem a relevância do papel do farmacêutico no acompanhamento e tratamento de uma doença crónica como a psoríase.

Neste sentido, Tucker, R. & Duffy, J. (2014) (94) reconheceram que os farmacêuticos comunitários, altamente qualificados, são recursos potencialmente úteis para aconselhamentos de saúde, mas têm sido subaproveitados, especialmente na área do aconselhamento e apoio dermatológicos, uma vez que os doentes tendem a autogerir a sua condição. Para além disso, a natureza crónica de muitas doenças de pele, como a psoríase, carece de monitorização especializada de terapêuticas com vista à melhoria de resultados clínicos. No entanto, poucos estudos têm sido realizados sobre as patologias de pele com as quais se confrontam os farmacêuticos no seu trabalho, bem como sobre os seus conhecimentos dermatológicos ou em que medida estes especialistas interagem e apoiam os doentes com doenças dermatológicas crónicas. Na revisão de literatura efetuada por estes autores para melhor compreenderem o possível

papel do farmacêutico no cuidado dermatológico, os resultados revelaram que a sua contribuição no autocuidado de problemas de pele é benéfica, embora tenham de melhorar as suas competências de diagnóstico. Em suma, existem poucos estudos sobre as intervenções dos farmacêuticos nesta área e a sua potencial contribuição para o cuidado de doentes com problemas de pele (94).

Já Hiremath, A. C. *et al.* (2020) (95), em 2020, levaram a cabo um estudo clínico randomizado controlado (com um grupo de controlo e um grupo de intervenção), no Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário de Cuidados Terciários e Centro de Investigação Médica, de Belagavi, Índia, por um período de cinco meses (de novembro de 2019 a março de 2020), envolvendo 68 doentes com psoríase, dos quais 63 completaram o estudo. Pretendeu-se avaliar o impacto do papel dos farmacêuticos numa melhor adesão dos doentes à medicação.

Foi fornecido um folheto com informações aos doentes incluídos no grupo de intervenção e prestado aconselhamento farmacêutico a par dos cuidados padrão necessários. A adesão à medicação por parte dos doentes foi avaliada através da aplicação de um questionário em fase de pré e pós teste ao final de um mês de intervenção. Não tendo sido observadas diferenças no pré-teste em ambos os grupos, já o mesmo não aconteceu após a intervenção, em que se registou uma diferença significativa nos resultados experimentais, observando-se uma melhoria significativa na adesão dos doentes à medicação no grupo de intervenção. Destacam os autores que o presente estudo permitiu preencher uma lacuna em países em desenvolvimento, como a Índia, onde há a necessidade de reconhecer o farmacêutico como um especialista capaz de prestar serviços de saúde de qualidade e confiança, mostrando ainda o impacto positivo da sua ação nos doentes participantes, levando a uma melhoria nos resultados dos tratamentos prescritos, conseguindo-se um melhor controlo de doenças crónicas como a psoríase (95).

Também um estudo muito recente, de 2022, de Dube, J. A. *et al* (2022) (96), levado a cabo nos Estados Unidos, vem corroborar a importância do farmacêutico na triagem e acompanhamento de doentes com patologias crónicas complexas como a psoríase. O objetivo visado foi descrever o impacto dos serviços de triagem por parte dos

farmacêuticos em dois tipos de doentes, nomeadamente, os com artrite reumatoide, em que se procurou perceber o impacto da monitorização através da gravidade da doença, interrupções na terapêutica e o nível de adesão, e os doentes com psoríase, em que se pretendeu descrever a utilização de triagem para artrite psoriática e o número resultante de potenciais encaminhamentos médicos. Focando-nos no estudo efetuado no âmbito de doentes com psoríase, este envolveu doentes que solicitaram uma ou mais prescrições numa farmácia especializada entre 01/06/2021 a 01/09/2021. Foi usado uma Ferramenta de Rastreio Epidemiológico na Psoríase (*PEST - Psoriasis Epidemiology Screening Tool*) durante o referido período. O PEST permitiu aos farmacêuticos identificar 11 de 32 doentes (34%) que poderiam beneficiar de um encaminhamento para um médico reumatologista para avaliação de eventual artrite psoriática. O estudo permitiu concluir que os farmacêuticos se constituem como uma parte essencial na avaliação e gestão contínua de doentes com doenças crónicas, nomeadamente psoríase, destacando-se a relevância da sua intervenção a nível não só de uma melhor monitorização da doença, como também na melhor avaliação da sintomatologia e eventual encaminhamento para consultas de especialidade, criando no doente novas oportunidades para mudanças de terapia (96).

Já anteriormente, Tucker, R. & Stewart, D. (2016) (97), entre os meses de março e dezembro do ano anterior, num período de 6 semanas, realizaram no Reino Unido um outro estudo com pré e pós teste, o que incluiu intervenção, que pretendeu avaliar o impacto de uma intervenção educativa por parte dos farmacêuticos comunitários, que permitisse aos doentes com psoríase um maior conhecimento da sua patologia, com vista a melhorar a sua autogestão dos tratamentos. Participaram neste estudo sete farmacêuticos comunitários de diferentes zonas do Reino Unido, incluindo zonas rurais e urbanas (Cornwall, Yorkshire e Humber). A população em estudo envolveu 47 doentes com psoríase leve a moderada, 25 do sexo masculino e 22 do sexo feminino, todos com prescrição de tratamentos tópicos, nomeadamente emolientes, corticosteroides tópicos ou combinados e compostos de vitamina D, análogos de vitamina D, produtos à base de ditranol, carvão mineral, entre outros. Os farmacêuticos envolvidos no estudo tiveram acesso a um guião informativo sobre a psoríase e orientações acerca de como realizar o estudo. A sua intervenção incluiu duas consultas presenciais com os doentes,

com um espaço temporal de 6 semanas entre elas. O questionário usado em ambas as consultas para avaliar o conhecimento dos doentes sobre a doença e subsequente necessidade de maior informação e apoio a longo prazo foi o PEDESI (*Person-centred dermatology self-care index*), o qual é constituído por 10 perguntas; na avaliação da gravidade da doença foi usado o SAPASI (*Self-assessed psoriasis area and severity index*); e da qualidade de vida o DLQI (*Dermatology quality of life index*). Em resultado da aplicação do PEDESI o farmacêutico deveria proceder ao esclarecimento de dúvidas e necessidades dos doentes. Analisados os resultados obtidos, o estudo permitiu concluir que o aconselhamento educativo prestado pelos farmacêuticos melhorou o conhecimento dos doentes sobre a sua doença, o que pode facilitar uma autogestão mais eficaz da mesma, tendo necessariamente um impacto na melhoria dos seus resultados e da sua qualidade de vida. Posto isto, destacam os autores que os farmacêuticos comunitários podem ter uma contribuição importante no tratamento de doentes com psoríase (97).

Na sequência do estudo anterior, Tucker, R. & Stewart, D. (2016) (98) procuraram ainda perceber, num novo estudo, qual a perceção com que os farmacêuticos comunitários e os doentes participantes ficaram, após o seu envolvimento na intervenção educativa levada a cabo. Deste modo, no geral, a população e a zona de intervenção em estudo são as mesmas das referidas no parágrafo anterior. Foram efetuadas 38 entrevistas estruturadas telefónicas a doentes que haviam participado, após concluída a segunda consulta. As questões colocadas procuraram aferir os motivos de adesão ao estudo realizado, os níveis de satisfação com o aconselhamento farmacêutico e as perceções que resultaram do aconselhamento obtido para a melhoria da sua condição dermatológica. Os dados obtidos foram analisados quantitativamente com respostas abertas codificadas para análise posterior. No que se refere aos sete farmacêuticos participantes, as entrevistas conduzidas foram semiestruturadas e visaram perceber as suas perceções relativamente ao impacto da intervenção para si e para os doentes e a possibilidade do serviço ser mais amplamente adotado. Todas as entrevistas foram sujeitas a análise de conteúdo. No que se refere aos resultados obtidos, 74% dos doentes afirmou ter participado no estudo para saber mais sobre sua doença e gestão da mesma; 51% relatou melhorias no conhecimento sobre a doença após a intervenção;

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

84% referiu que os conselhos farmacêuticos obtidos durante a intervenção foram fundamentais para a melhoria da manifestação da doença. No que se refere aos farmacêuticos, os mesmos referiram também ter melhorado os seus conhecimentos acerca da psoríase, bem como sobre o seu tratamento e monitorização, congratulando-se pela oportunidade que tiveram de uma maior interação com o doente, acreditando que estes beneficiaram igualmente da intervenção e passaram a ter em maior consideração os farmacêuticos enquanto técnicos de saúde capazes de acompanhar a sua condição dermatológica (98).

A nível nacional, Teixeira, A. *et al* (2021) (99), percebendo que ainda não foi consistentemente estudada a importância da relação entre o conhecimento e a prática dos farmacêuticos sobre as informações prestadas aos doentes com vários tipos de dermatites, entre elas a psoríase, e o tratamento da doença, realizaram um estudo em que procuraram identificar o conhecimento dos farmacêuticos sobre estas patologias dermatológicas e a abordagem efetuada no seu tratamento, comparando a perspetiva que os próprios têm com a dos doentes acerca das informações que são prestadas em contexto de farmácia comunitária sobre o tratamento. Este estudo tinha ainda o objetivo futuro de estabelecer diretrizes associadas à comunicação das instruções das dosagens aos doentes dermatológicos e promoção da adesão ao tratamento, preenchendo assim uma lacuna que se conhece neste processo relacional. Neste sentido, foi realizado um estudo transversal, exploratório e descritivo, com a aplicação de dois protocolos de questionários, um para farmacêuticos e outro para doentes. O estudo foi levado a cabo entre 2018 e 2019 e contou com a participação de 149 farmacêuticos em contexto de farmácia comunitária e 44 doentes maiores de 18 anos, com diagnóstico de psoríase.

O protocolo aplicado aos farmacêuticos incluiu um questionário sociodemográfico, inquirindo sobre a idade, o sexo e o tempo de serviço e um outro (*Dermatologic Topical Treatment Knowledge*), para avaliar o conhecimento dos especialistas sobre dermatites, o seu tratamento e adesão ao mesmo. As dez primeiras perguntas deste questionário procuravam avaliar o conhecimento dos farmacêuticos em relação às dermatites e seu tratamento e as restantes questões versavam o seu conhecimento em relação às

instruções do regime de dosagem e adesão ao tratamento. O questionário começava por perguntar sobre as dermatites crónicas com maior incidência em Portugal, seguindo-se uma questão sobre os fatores relacionados com a prevalência de dermatites crónicas. Um grupo seguinte de 4 questões avaliava as lesões mais características da psoríase, da dermatite atópica, da dermatite seborreica e do acne. Outro grupo de 4 questões procurava medir o conhecimento sobre os grupos farmacoterapêuticos mais prescritos para o tratamento da psoríase, da dermatite atópica, da dermatite seborreica e do acne. Seguiu-se uma pergunta para medir as informações sobre os fatores que influenciam a adesão aos tratamentos de pele dos doentes e uma outra para avaliar as instruções mais adequadas para explicar a dosagem da terapêutica tópica. Havia ainda um grupo de 3 questões que incluía a avaliação do comportamento do farmacêutico na orientação do doente sobre a duração do tratamento tópico com corticosteroides, imunomoduladores e anti-inflamatórios. As 2 perguntas seguintes questionavam os farmacêuticos se eles instruíam o doente acerca do modo e da frequência da aplicação da terapêutica tópica e outras 2 sobre a indicação do regime de dosagem, nomeadamente se as instruções do tratamento eram prestadas de forma clara e precisa e os fatores que o influenciavam. As 2 últimas perguntas eram relacionadas com os níveis de adesão ao tratamento tópico e a perceção da importância da intervenção farmacêutica na melhoria da doença. O protocolo dos doentes também incluiu o mesmo questionário sociodemográfico, incluindo o sexo, a idade e escolaridade e um questionário sobre a interação com os farmacêuticos.

Os resultados obtidos no presente estudo permitiram perceber que o conhecimento dos farmacêuticos sobre a psoríase, a dermatite atópica, a dermatite seborreica e o acne é aceitável. A maioria dos farmacêuticos referiu também fornecer informações aos doentes. No entanto, pelo contrário, os doentes referiram não receber as mesmas. Esta discrepância foi considerada um aspeto a reter, dado que os farmacêuticos desempenham um papel primordial no tratamento das patologias. Como a não adesão a terapêuticas tópicas pode ser desencadeada por uma má compreensão das dosagens, as práticas de comunicação dos farmacêuticos desempenham um papel importante na melhoria desse fator. Os resultados deste estudo identificaram assim lacunas na comunicação farmacêutico-doente, de modo que o desenvolvimento de diretrizes para

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

melhorar a transmissão de instruções claras sobre o regime de dosagem e conhecimento sobre a doença do doente são de suma importância. Recomenda ainda o estudo que sejam desenvolvidos programas de formação contínua destinados aos farmacêuticos para resolver os problemas de comunicação identificados no estudo (99).

Desta maneira, fica evidente que a articulação do farmacêutico com o doente com Psoríase se deverá centrar no conhecimento daquele acerca da patologia em causa, na identificação e eliminação de agentes com predisposição para a referida patologia, na interiorização do principal objetivo da terapêutica a longo prazo, na verificação precoce de uma possível agudização e na perceção e/ou conhecimento de como atuar de imediato nessa situação. O objetivo do Acompanhamento Farmacoterapêutico é efetivamente conseguir não só acompanhar a interação da medicação prescrita com a patologia em causa, como também identificar resultados clínicos desfavoráveis, sendo que, neste caso, as intervenções seguintes do farmacêutico devem ser realizadas para prevenir ou encontrar soluções alternativas para os mesmos, sempre que as referidas soluções não sejam sujeitas a prescrição médica ou, no caso de tal ser necessário, deverá passar pela recomendação de aconselhamento clínico especializado (100).

Tendo em conta tudo o que já foi exposto sobre a intervenção e papel do farmacêutico, é fundamental que este agente de saúde pública procure atingir um nível de competência adequado, mantendo-se informado a nível científico, ético e legal, de forma a prestar um serviço mais conhecedor, seguro e eficiente. Como tal, deve promover uma formação continuada ao longo da vida, que espelhe a frequência de cursos de formação científica e técnica, simpósios, congressos, encontros profissionais e científicos, sessões clínicas internas da farmácia, e ainda a leitura de publicações que contribuam para a sua atualização profissional e reforço das suas competências (90). Os farmacêuticos devem ter sempre em linha de conta que são profissionais de saúde que se querem responsáveis, pois devem assegurar que a população usufrui do melhor benefício terapêutico. Por isso, devem manter-se atualizados no que se refere ao conhecimento que têm acerca de desenvolvimentos na prática farmacêutica e nas ciências farmacêuticas, das diretrizes e leis que regulamentam o sector da farmácia e do medicamento, e dos avanços no conhecimento e tecnologia relacionados com a

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

utilização de medicamentos (101). O farmacêutico, regra geral, é o último profissional de saúde que tem contato direto com o doente depois da decisão médica acerca da terapia farmacológica. Desta forma, deve estar ciente do seu papel fulcral na assistência que presta (102).

Não sendo os farmacêuticos, nem as farmácias, considerados parte integrante da rede de Cuidados de Saúde Primários, caberá ao farmacêutico aproveitar o espaço de excelência da Farmácia Comunitária para evidenciar junto da sociedade civil e das restantes classes profissionais as suas competências como interlocutor desses mesmos cuidados. Deste modo, não poderá continuar a sentir-se apenas o técnico superior do medicamento, mas antes assumir-se como um profissional de saúde capaz de cuidar do doente através da gestão da sua terapêutica (82).

5 Conclusão

O presente estudo procurou realizar uma revisão de literatura subordinada à abordagem terapêutica da psoríase e o papel do farmacêutico na mesma, sendo que, para tal, foi necessário perceber a estrutura da pele, a epidemiologia, os fatores de risco e a fisiologia da patologia, a qual apresenta vários subtipos, o seu diagnóstico e os tratamentos disponíveis. Por fim, foi fundamental perceber o papel do farmacêutico, uma vez que é um profissional de saúde com uma grande proximidade do doente. Tem a possibilidade de aprofundar conhecimentos não só sobre terapêuticas como também de encontrar caminhos e formas de tratar e controlar esta doença, que parece estar a afetar cada vez mais pessoas.

Pode ainda representar uma mais-valia em contexto de diagnóstico, supervisão, monitorização de terapêuticas e encaminhamento para consultas de especialidade de doentes com psoríase, cumprindo com zelo o código deontológico ao qual está obrigado.

Com base no que foi pesquisado, descrito e analisado, procurou-se sempre ser o mais rigoroso possível, em virtude de se tratar de uma patologia da pele, para a qual não existe ainda uma cura definitiva conhecida e comprovada. Assim, o presente trabalho visa não só facilitar a identificação das diversas manifestações da psoríase, como também encontrar as terapêuticas disponíveis e clarificar o papel do farmacêutico na sua abordagem à doença em contexto de farmácia comunitária.

Em virtude de se tratar de uma doença que condiciona o bem-estar não só físico como também social e emocional do indivíduo, tem-se assistido a um aumento cada vez mais acentuado da importância do papel do farmacêutico no acompanhamento de proximidade de doentes com psoríase, nomeadamente no que se refere à terapêutica mais adequada a cada caso e à gestão das respetivas prescrições embora os resultados obtidos possam ser, muitas vezes, desanimadores, levando o doente à desistência e/ou resistência relativamente ao tratamento.

Abordagem Terapêutica da Psoríase. O Papel do Farmacêutico

Após a presente revisão de literatura, parece ser possível referir que psoríase é uma patologia de grande complexidade, não só pelo seu caráter crónico, como também pela sua variedade de manifestações e processo de classificação; pela dificuldade em encontrar a melhor terapêutica, que poderá passar pela sua alternância e/ou substituição; pelos resultados morosos pelos quais o doente deve aguardar; e pelo estigma social que envolve a psoríase, com eventuais impactos na vida pessoal, social e familiar do doente.

Logo, importou clarificar e elucidar, da melhor maneira possível, de que forma o farmacêutico pode promover uma maior estabilidade, minimizar os efeitos da doença e melhorar o bem-estar, não só a nível físico como também a nível social e emocional dos doentes.

Assim sendo, procurou-se encontrar um fio condutor que possa servir de base a uma intervenção cada vez mais responsável do farmacêutico, tanto a nível da identificação da patologia, como, posteriormente, numa abordagem mais eficaz no controlo da doença, dado que a sua gravidade varia de acordo com o tipo de psoríase.

Daí ser também mais difícil o respetivo tratamento e a escolha da terapêutica mais adequada, o que implica uma formação por parte do profissional de saúde ao longo da vida, mantendo os seus conhecimentos atualizados acerca do desenvolvimento de eventuais terapias inovadoras, que se pretendem cada vez mais seguras e eficazes.

A psoríase continua a ser um desafio que exige do farmacêutico uma atenção cuidada a par da complexidade de que se reveste esta doença dermatológica.

Bibliografia

- (1) Soares, M., Vitorino, C., Sousa, J., & Pais, A. Permeação cutânea: desafios e oportunidades. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2015; 36(3):337-48. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/21>
- (2) Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C. *et al.* *Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach*. 7.^a ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Medical; 2008. 2559 p. Disponível em: <https://pharmacolgy.files.wordpress.com/2019/05/pharmacotherapy-a-pathophysiologic-approach-di-piro-7th-ed-2008.pdf>
- (3) Manzur, Díaz Almeida, & Cortés. *Dermatologia*. La Habana: Editorial Ciências Médicas. 2002. Disponível em https://medz02.files.wordpress.com/2010/10/dermatolog_manzur.pdf
- (4) Rapalli, V.K. *et al.* Emerging landscape in psoriasis management: from topical application to targeting biomolecules. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 106: 707-13.
- (5) Seeley, R., VanPutte, C., Russo, A., Regan, J. *Seeley's Anatomy & Physiology*. 12.^a ed. Nova Iorque: McGraw Hill Education; 2020.
- (6) Van De Graaff, K. M. *Anatomia Humana*. 6.^a ed. São Paulo: Manole; 2003. Capítulo 5, Sistema Tegumentar; p.106-130.
- (7) Farage, M. A., Miller, K. W., Elsner, P., & Maibach, H. I. Structural Characteristics of the Aging Skin: a Review. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2007; 26(4): 343–57.
- (8) Gisondi, P., Ferrazzi, A., & Girolomoni, G. Metabolic Comorbidities and Psoriasis. *Acta Dermatovenerologica Croatica* [Internet]. 2010; 18(4), 297-304. PMID: 21251450. Disponível em: <https://hrcak.srce.hr/file/131901>
- (9) Cameron, C., Druchok, C., Hutton, B., McElligott, S., Nair, S., Schubert, A., Situ, A., Varu, A., & Villacorta, R. Guselkumab For the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis During Induction Phase: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2019; 4(2): 81-92.
- (10) Carretero, G., Puig, L., Carrascosa, J. M., Ferrándiz, L., & *et al.* Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018; 29(4), 334-346.
- (11) Carvalho S., Torres, T., & Selores, M. Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos: Para Além dos Inibidores do TNF α - O Presente e o Futuro. *Revista SPDV*. 2012; 70(3), 299-310. Disponível em: <https://repositorio.chporto.pt/handle/10400.16/1542>
- (12) Gudjonsson J.E., & Elder J.T. Chapter 18. Psoriasis. In: Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J., & Wolff K. (Eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8.^a ed). McGraw Hill. 2012. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392§ionid=41138713>

- (13) Sawyer, L., Fotheringham, I., Wright, E., Yasmeen, N., Gibbons, C., & Møller, A. H. The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018; 29(6), 557-568.
- (14) Rustin, M. H. A. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *British Journal of Dermatology*. 2012; 167(3), 3–11.
- (15) Picon, P. D. *et al.* (ed). Psoríase: Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013. In: Picon, P. D. *et al.* Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde; 2013. 405- 442.
- (16) Georgescu, S-R., *et al.* Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 fev 10; 20(3), 739.
- (17) Deng, Y., Chang, C., & Lu, Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2016; 50 (3): 377–89.
- (18) Singh, S. *et al.* Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*. 2019; 683: 61-71.
- (19) Rodrigues, J. *et al.* Estresse e psoríase: novas abordagens no tratamento. *Revista Eletrônica Acervo Científico*. 2020; 12: e4638.
- (20) Capon, F. The genetic basis of psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences [Internet]*. 2017; 18 (12): 2526-2535.
- (21) Benhadou, F. *et al.* Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells – Which Is the Trigger? *Dermatology*. 2019; 235(2): 91-100.
- (22) Frampton, J. E. Tildrakizumab: a Review in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019; 20(2): 295-306.
- (23) Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T.L., DiPiro, C.V. *Pharmacotherapy Handbook*. 7.^a ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Medical; 2009. 1053 p.
- (24) Yang, E. J., Beck, K. M., & Liao, W. Secukinumab in the treatment of psoriasis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2018; 8: 75-82.
- (25) Boehncke, W.H., & Brembilla, N. C. Unmet Needs in the Field of Psoriasis: pathogenesis and treatment. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2017; 55(3): 295–311.
- (26) Varela, P. Comunicação médico doente na psoríase. *Revista SPDV*. 2012; 70(4): 1-8. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/260499290 Comunicacao Medico Doente na Psoríase](https://www.researchgate.net/publication/260499290_Comunicacao_Medico_Doente_na_Psoríase)
- (27) Cather, J. C., Young, M., Bergman, & M. J. Psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2017; 10(3): S16-S25. PMID: 28360971; PMCID: PMC5367866. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5367866/>

- (28) Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (Orgs.). *Medicina Interna de Harrison (Vol.1 & Vol.2)*. 20.^a ed. Nova Iorque: McGraw Hill; 2020. 4040p.
- (29) Organização Mundial da Saúde. World Psoriasis Day: Recomendação à 67.^a Assembleia Mundial de Saúde. 133.^a Sessão, item agenda 6.2. 2013. Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB133/B133_R2-en.pdf
- (30) Hoegler, K. M. *et al.* Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018; 32(10): 1645–1651.
- (31) Greaves, M. W., & Weinstein, G. D. Treatment of Psoriasis. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 332(9): 581-8.
- (32) Amaral, J. Novidades na abordagem terapêutica da psoríase. *Boletim do Centro de Informação do medicamento*. 2017; 1-3. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_abril_junho2017_58685743159b11020aac2.pdf
- (33) Camisa, C. *Handbook of Psoriasis*. 2.^a ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2004. 368 p.
- (34) Morris-Jones, R. *ABC of Dermatology*. 6.^a ed. Reino Unido: Wiley & Sons; 2014. 240p.
- (35) Khairutdinov, V. R. *et al.* The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2017; 92(1): 41-44.
- (36) Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2017; 445(7130):866-73.
- (37) Lowes, M. A., Suárez-Fariñas, M., & Krueger, J. G. Immunology of Psoriasis. *Annual Review of Immunology*. 2014; 32: 227-55.
- (38) Martins, I. Q. *Psoríase: O Papel dos Biossimilares no Tratamento da Psoríase [dissertação de mestrado para obtenção do Grau de Mestre em Medicina]*. [Covilhã]: Universidade da Beira Interior; 2016. 56 p.
- (39) Sugiyama, H. *et al.* Dysfunctional Blood and Target Tissue CD4⁺CD25^{high} Regulatory T Cells in Psoriasis: Mechanism Underlying Unrestrained Pathogenic Effector T Cell Proliferation. *The Journal of Immunology*. 2005; 174(1): 164-73.
- (40) Charlton, O., Phan, K., Smith, S. D., & Parratt, J. Psoriasis in family members of patients with multiple sclerosis and Related Disorders. *Elsevier – Science Direct*. 2019; 36: 101421.
- (41) Krueger G. & Ellis C.N. Psoriasis: recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; 53(1:1): S94-100.
- (42) Boehncke, W-H. & Schon, M. P. Psoriasis. *The Lancet*. 2015; 386: 983-994.

- (43) Ferreira, P. Tipos de Psoríase. 2020. Acedido em 03 novembro de 2021, em: <https://psoportugal.pt/tipos-de-psoriase-2/>
- (44) Wolff, K., Johnson, R. A., & Saavedra, A. P. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 7.ª ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Professional Publishing; 2013.
- (45) Menter, A., Gottlieb, C. A., Feldman, S. R., Van Voorhees, A. S., *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008; 58(5): 826-850.
- (46) Dia Mundial da Psoríase. Apifarma em parceria com Associação de Doentes. Out 29. s/d.
- (47) Rendon, A., & Schäkel, K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(6): 1475.
- (48) Manual Informativo para o doente com Artrite Psoriática. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Acedido em 02 novembro de 2020, em: https://www.spreumatologia.pt/wp-content/uploads/2019/11/Manual_DT_PsA_01.pdf
- (49) Madeira, M. & Santos, H. Como diagnosticar, como classificar. In: Santos, F. M. P., editor. Metrologia nas espondilartrites. 1.ª ed. Porto: Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos S.A; 2019. p.36-37.
- (50) Juarez, B. Artrite Psoriática. CEMAC. 2022. 1-12. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/files/cemac/documentos-e-orientacoes/ARTRITEPSORIASICA.pdf>
- (51) Torres, T. *et al.* (2021). Abordagem do Doente com Psoríase pela Medicina Geral e Familiar: algoritmo de referência e gestão partilhada com a dermatologia. Revista Científica da Ordem dos Médicos, Acta Med Port. 2021; 34(10): 682-689.
- (52) Pasi Training, a comprehensive guide to Psoriasis Area Severity Index. 2008 (citado em 7 de setembro de 2021). Disponível em: <http://www.pasitraining.com/>
- (53) Brunton, L., *et al.* Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 1.ª ed. [local desconhecido]: McGraw-Hill Professional; 2008. 642p.
- (54) Marques Pinto, G. & Filipe, P. Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade Não Pediátrica com Biológicos. Guidelines for High-Quality Use of Biologic Therapies in Adults with Plaque Psoriasis. Revista Científica da Ordem dos Médicos, Acta Med Port. 2012; 25(2): 125-141.
- (55) Infomed. Lisboa: Infarmed; s.d. [Acedido em jun-agosto de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (56) Di Lernia, V., & Goldust, M. An overview of the efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in the elderly. Expert Opinion on Biological Therapy. 2018; 18(8): 897-903.

- (57) Tiedemann, M. *et al.* Psoriasis patients' experiences concerning medical adherence to treatment with topical corticosteroids. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016; 6: 113–9.
- (58) Torsekar, R., & Gautam M. M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal*. 2017; 8(4): 235-245.
- (59) Elmets, C. A. *et al.* Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021; 84(2): 432-470.
- (60) Woo, Y. R., Cho, D. H., & Park, H. J. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(12): 2684- 2710.
- (61) Castro, A.P. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *Jornal de Pediatria*. nov 2006; 82(5): S166-72.
- (62) MacDonnell, C. P., & MacDonnell, M. The Role of the Specialty Pharmacists in Optimizing the Quality of Care for Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Pharmacy Practice Faculty Publications. 2015. s.p. Disponível em: https://digitalcommons.uri.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1052&context=php_facpubs
- (63) CS Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Micanol 30 mg/g creme: resumo das Características do Medicamento (aprovado em 06-05-2014 pelo INFARMED). Cascais: CS Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda; 2014.
- (64) Heath, M. S., Kolli, S. S., Dowling, J. R., Cline, A., & Feldman, S. R. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018; 20(4): 443-54.
- (65) Heath, M. S., Sahni, D. R., Curry, Z. A., & Feldman, S. R. Pharmacokinetics of Tazarotene and Acitretin in Psoriasis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018; 14(9): 919-927.
- (66) Laboratórios Farmacêuticos Stiefel (Portugal), Lda. Tarmed 40 mg/g Champô: resumo das Características do Medicamento (aprovado em 05-09-2017 pelo INFARMED). Algés: Laboratórios Farmacêuticos Stiefel (Portugal), Lda; 2017.
- (67) Lindqvist, T., Salah, L. A., Gillstedt, M., Wennberg, A.M., & Osancevic, A. Methotrexate management in psoriasis: are we following the guidelines?. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018; 98(4): 449-51.
- (68) European Medicines Agency. EMA/384938/2019: PRAC recommends new measures to avoid dosing errors with methotrexate. *Science Medicines Health*. Amsterdão: Holanda. 2019. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-recommends-new-measures-avoid-dosing-errors-methotrexate_en.pdf
- (69) Infarmed. Circular-Informativa n. 021/CD/550.20.001. Metotrexato – novas medidas para evitar erros de medicação em doenças inflamatórias. Lisboa: Centro de

Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde. 2020. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3464130/Metotrexato+-+novas+medidas+para+evitar+erros+de+medica%C3%A7%C3%A3o+em+doen%C3%A7as+inflam%C3%A7%C3%B3rias/9389dd2d-14a6-d06c-cff5-796ce0733513?version=1.1>

(70) Stiff, K. M. *et al.* Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018; 11 (12): 1209-1218.

(71) Generis Farmacêutica, S.A. Neotigason 10 mg Cápsulas, Neotigason 25 mg Cápsulas: resumo das Características do Medicamento (aprovado em 15-10-2021 pelo INFARMED). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A; 2021.

(72) Amatore, F. *et al.* French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019; 33(3): 464–83.

(73) Lopes, L., Gouveia, A.I. & Filipe, P.L. Ésteres de ácido fumárico – uma opção terapêutica na psoríase em placas. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*. 2015; 73(3): 353-357. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/458/356>

(74) Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A. Resumo das características do medicamento: Fumarato de dimetilo (Skilarence© 30 mg e Skilarence© 120 mg). Barcelona: Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

(75) European Medicines Agency. Skilarence: dimethyl fumarate. EMA/337501/2017. 2017. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/skilarence-epar-summary-public_en.pdf

(76) Alwawi, E.A., Mehlis, S.L., & Gordon, K. B. Treating psoriasis with adalimumab. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008; 4,2: 345–351.

(77) Diamantino, F. & Ferreira, A. Perspectivas Futuras no Tratamento da Psoríase: Novidades em Terapêutica Biológica. *Acta Medica Portuguesa*. 2011; 24(6): 997-1004.

(78) Zhang, P., & Wu, M. X. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in Medical Science*. 2017; 33(1): 173-180.

(79) Girolomoni, G., Pinton, P. C., Cristaudo, A., & Cicchetti, A. Back to the future: a new topical approach for mild-to-moderate psoriasis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2018; 153(3): 375-82.

(80) Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro. Diário da República N.º 244, 2.ª série, Parte E. Lisboa: Assembleia da República.

(81) 40anosSNS. Serviço Nacional de Saúde. Lisboa: Ministério da Saúde. [Acedido em 24 de janeiro de 2022]. Disponível em <https://40anos.sns.gov.pt/>

(82) Figueiredo, I.V., Caramona, M.M., Fernandez-Llimos, F., & Castel-Branco, M. M. Resultados de serviços farmacêuticos centrados no doente implementados em Portugal. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2014; 3(1): 15-22. Disponível em: <https://actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/38/77>

(83) Programa do XXII Governo Constitucional 2019-2023. Portugal: República Portuguesa. 2019; p. 18-22.

(84) Projeto de Proximidade: Relatório. Lisboa: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em:
https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7

(85) Wiedenmayer, K., Summers, R. S., Mackie, C. A., Gous, A. G. S., Everard, M. Developing pharmacy practice: a focus on patient care – handbook; 2006. Suíça: World Health Organization; 2006. Disponível em:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69399/WHO_PSM_PAR_2006.5_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

(86) Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Diário da República N.º 211, 1.ª Série. Lisboa: Assembleia da República.

(87) Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da República N.º 69, 1.ª Série. Lisboa: Assembleia da República.

(88) Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro. Diário da República N.º 173, 1.ª série. Lisboa: Assembleia da República.

(89) Da Cruz, W.M., Queiroz, L. M. D. & Soler, O. Cuidado Farmacêutico para utentes de farmácia comunitária privada: revisão sistemática. Brazilian Journal of Development. 2020; 6(10): 78682-78702.

(90) Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3.ª edição. Conselho Nacional da Qualidade; 2009. Disponível em:
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf

(91) Silva, B. B., & Fegadolli, C. Implementation of pharmaceutical care for older adults in the brazilian public health system: a case study and realistic evaluation. BMC Health Services Research. 2020; 20(37): 1-14.

(92) De Sousa, F.V. & Trevisan, M. Relação farmacêutico-paciente a partir do olhar clínico. Revista Artigos.Com. 2021; 29:e7632. Disponível em:
<https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7632>

(93) Berenguer B., La Casa C., de la Matta M.J., & Martín-Calero M.J. Pharmaceutical Care: Past, Present and Future. Current Pharmaceutical Design. 2004; 10(31): 3931-46.

(94) Tucker, R. & Duffy, J. The Role of Community Pharmacists in the Management of Skin Problems. Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems. 2014; 1(1).

(95) Hiremath, A. C. *et al.* Impact of clinical pharmacist on medication adherence among psoriasis patients: A randomized controlled study. Clinical Epidemiology and Global Health. 2020; 10 (4): 2213-3984.

(96) Dube, J. A. *et al.* Specialty Pharmacy Disease Screening and Routine Assessments for Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. International Journal of Clinical

Dermatology. 2022; 7(2): 46-52. Disponível em: <https://opastpublishers.com/open-access/specialty-pharmacy-disease-screening-and-routine-assessments-for-patients-with-rheumatoid-arthritis-and-psoriasis.pdf>

(97) Tucker, R. & Stewart, D. (2016). The role of community pharmacists in supporting self-management in patients with psoriasis. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2016; 25(2): 140-6.

(98) Tucker, R. & Stewart, D. (2016a). Patient and pharmacist perceptions of a pharmacist-led educational intervention for people with psoriasis. *Selfcare journal*. 2016(a); 7(4): 18-31. Disponível em: <https://selfcarejournal.com/wp-content/uploads/2016/12/Tucker-7.4-18-31.pdf>

(99) Teixeira, A. *et al.* Knowledge and Practices of Community Pharmacists in Topical Dermatological Treatments. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(6), 2928.

(100) Sabater, D., Fernandez-Llimos, F., Parras, M., & Faus, M.J. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico*. 2005; 3(2): 90-97. Disponível em: <http://www.cipf-es.org/sft/vol-03/090-097.pdf>

(101) Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas de farmácia comunitária: Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio. Of.C-N002-00. 2015; p. 1-5. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_geral_sobre_o_farmac_utico_e_o_pessoal_de_apoio_5695580485ab147f4836e5.pdf

(102) Vieira, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2007; 12(1): 213-20.

Anexo

1. Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI)

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

Retirado de Picon, P. D. *et al.* (2013). Psoríase. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. *Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013.* p. 430 (15)