

FORMAS CLÍNICAS DA PSORÍASE

Mayza Morais Campos¹; Gabriel Capella Machado^{2,5}; Natalia Prearo Moço³; Catarina Akiko Miyamoto^{4,5*}

¹ Biomédica – FITL/AEMS; ² Doutor em Ciências Biológicas (Genética) – IBB/UNESP; ³ Doutora em Patologia – FMB/UNESP, biomédica – IBB/UNESP, endereço atual – docente do Centro Universitário UniLaSalle/Lucas; ⁴ Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; ⁵ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS
* autor correspondente: catarinanynny@gmail.com

RESUMO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele que pode afetar as articulações e as unhas; é comumente conhecida por apresentar placas escamosas eritematosas demarcadas por escamas esbranquiçadas, acompanhadas de dor e/ou prurido. Injúrias diretas sobre a pele (fenômeno de Koebner), episódios fisiológicos e psicológicos estressantes estão ligados ao surgimento e agravamento. A infecção orofaríngea por *Streptococcus* e *Staphylococcus* também desencadeiam o surgimento ou a piora do quadro clínico. Os queratinócitos da camada granular expressam peptídeos antimicrobianos (AMPs), como LL37, associadas à imunidade inata e antígeno linfocitário cutâneo e células T residentes de memória que medeiam a proteção da pele, associados à imunidade adquirida. As células de Langerhans presentes na epiderme, apresentadoras de antígenos, atuam nos estágios iniciais da doença. Sua ativação não é totalmente esclarecida; porém um dos mecanismos propostos envolve o reconhecimento de LL37 em resposta à lesão. O papel patogênico do LL37 se inicia pelos queratinócitos danificados e subsequente formação de complexos com DNA ou RNA de outras células danificadas. O complexo LL37-DNA ativa o receptor *toll-like* (TLR), primordial para o início do desenvolvimento da placa psoriática, pelas células dendríticas plasmocitárias. O complexo LL37-RNA ativa IFN- α e IFN- β , e estes levam à maturação fenotípica das células dendríticas mieloides que ativam os monócitos a secretarem TNF- α , IL-23 e IL-12. Os dois últimos modulam a diferenciação e proliferação das células T auxiliaadoras Th1 e Th17 para produzirem IFN- γ e IL-17, respectivamente. O eixo TNF α -IL23-Th17 tem o desempenho central na psoríase em placas mediada por células T.

PALAVRAS-CHAVE: pele escamosa eritematosa; fenômeno Koebner; artrite atropática.

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele com prevalência variável de acordo com a região geográfica mundial, o que sugere influência genética e de fatores ambientais (MICHALEK et al., 2017; PASIRI et al., 2013). É comumente conhecida por apresentar placas eritematosas evidentemente demarcadas por escamas esbranquiçadas que podem surgir em qualquer idade (SCHÖN; ZOLLNER; BOEHNCKE, 2013). Cerca de um terço

dos pacientes com psoríase apresenta casos familiares, mais especificamente um parente de primeiro grau. Afeta igualmente os dois sexos em todas as faixas etárias, porém com maior incidência em homens jovens do que em mulheres jovens (MENTER, 2016; LEBWOHL et al., 2016).

Episódios fisiológicos e psicológicos estressantes estão ligados ao surgimento e agravamento do estado psoriático, assim como os traumas ocorridos diretamente na derme, conhecidos como fenômeno de Koebner. Outra

condição que pode desencadear o surgimento ou a piora no quadro clínico é a infecção orofaríngea por bactérias do gênero *Streptococcus*. Em contrapartida, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*) não corrobora com o desencadeio da psoríase, mas pode exacerbar a doença já presente. Geralmente, conforme a infecção pelo HIV progride, os sinais e sintomas da psoríase se agravam exponencialmente (GUDJONSSON et al., 2007). Além disso, o tabagismo, obesidade e alto índice da ingestão de álcool amplificam as chances de desencadeamento e gravidade da psoríase (KIMBALL et al., 2008; MENTER et al., 2008; GUDJONSSON et al., 2007). Os indivíduos psoriáticos podem ser mais sensíveis a comportamentos não saudáveis (GUDJONSSON et al., 2007).

Os queratinócitos da camada granular expressam moléculas associadas à imunidade inata (peptídeos antimicrobianos (AMPs)) e adquirida, como o antígeno linfocitário cutâneo e células T residentes de memória que medeiam a proteção da pele. Assim, a pele saudável se encontra em um estado efetivo de tolerância imunológica (MORIZANE et al., 2012). A má funcionalidade dos linfócitos T favorecem a hiperproliferação e diferenciação anormal das células epidérmicas da pele. Em condições fisiológicas, a regeneração epidérmica ocorre a cada 3-4 semanas enquanto em pacientes psoriáticos, de 3-4 dias (LEVINE et al., 2009).

A base genética da psoríase é complexa; sabe-se que há mais de 40 loci associados à sua suscetibilidade, cada um com múltiplos genes que estão envolvidos nas funções de barreira da pele e na imunidade inata e adaptativa (KIM; JEROME; YEUNG, 2017; MENTER, 2016).

O objetivo deste trabalho é descrever as bases moleculares imunológicas para o desenvolvimento das formas

clínicas da psoríase, além das consequências estéticas aos acometidos por essa desordem.

O desenvolvimento deste trabalho foi realizado por meio de pesquisa bibliográfica em bases de dados especializados, tais como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Para tanto, utilizou-se as palavras-chave psoríase, bases genéticas psoríase, sistema imunológico psoríase, fatores ambientais psoríase, autoimagem psoríase, entre outras. Priorizaram-se artigos recentes, porém os mais antigos de relevância, não foram descartados.

2 PSORÍASE

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele caracterizada macroscopicamente pela formação de placas escamosas eritematosas e endurecidas; histologicamente, apresenta hiperplasia epidérmica, vasos sanguíneos dilatados proeminentes na derme e um infiltrado inflamatório de leucócitos, predominantemente na derme. Além de lesões na pele, a psoríase pode afetar articulações e as unhas (GRIFFITHS et al., 2007).

A lesão psoriática é também denominada marcha psoriática ou marcha inflamatória, por poder estar associada com outros distúrbios sistêmicos, tais como obesidade, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, síndrome metabólica, doença cardiovascular e doença renal crônica (YAMANAKA et al., 2015). Além disso, os indivíduos com psoríase podem apresentar distúrbios psiquiátricos e sofrimento psicossocial como depressão (TANG et al., 2018). Essas comorbidades e os sintomas afetam a escolha dos tratamentos (TOKUYAMA; MABUCHI, 2020).

2.1 Patogênese

A patogênese da psoríase apresenta a fase de iniciação, possivelmente desencadeada por trauma mecânico

(fenômeno de Koebner), infecção ou drogas, seguida pela etapa de manutenção, caracterizada pela progressão clínica crônica (ROSENBERGER et al., 2007).

Sinais endógenos de perigo e citocinas perpetuam em respostas inflamatórias devido à ativação inadequada do sistema imunológico inato e/ou reações autoimunes causadas por células T; ambos os mecanismos se sobrepõem e até potencializam um ao outro (TEIGE et al., 2009; ELIAS et al., 2008; ROSENBERGER et al., 2007).

O desenvolvimento da placa psoriática não se restringe à inflamação na camada epidérmica, mas é moldado pela interação dos queratinócitos com outras células dos sistemas imunes (inato e adaptativo) e vascular que abrangem a camada dérmica. Dentre as características histológicas da placa psoriática incluem-se acantose, hiperplasia epidérmica, sobreposto a infiltrados inflamatórios formado por células dendríticas dérmicas, macrófagos, células T e neutrófilos, além de neovascularização proeminente (SCHÖN et al., 2013).

2.1.1 Fatores de risco extrínsecos da iniciação da psoríase

2.1.1.1 Estresse mecânico

A psoríase pode ser provocada ou exacerbada por gatilhos inespecíficos, como trauma leve (arranhões, *piercings*, tatuagens, queimaduras solares ou irritantes químicos) e medicamentos sistêmicos (betabloqueadores, lítio, antimaláricos e anti-inflamatórios) (BOYMAN et al., 2007).

O estresse mecânico sofrido por pacientes com psoríase leva ao surgimento de lesões cutâneas em áreas não acometidas (fenômeno de Koebner) (ARIAS-SANTIAGO et al., 2013; BINI-THA et al., 2013). Tem-se relatado que radioterapia, radiação ultravioleta (UV) B e até mesmo uma leve irritação da pele são capazes de desencadear novas lesões de psoríase (STREIT et al., 2017).

O trauma cutâneo sobre uma lesão

psoriática em desenvolvimento (ou não) leva inicialmente à proliferação de queratinócitos do estrato basal e regulação positiva de fator de crescimento nervoso ativo (NGF, fator neurotrófico expresso no sistema nervoso e em órgãos periféricos), seguido do epidermotropismo dos linfócitos T. Estas células desenvolvem memória específica e produzem citocinas que desempenham papéis críticos na patogênese e nas lesões recorrentes (RAYCHAUDHURI et al., 2008).

2.1.1.2 Estresse psicológico

O estresse é um dos gatilhos mais conhecidos para desencadear a evolução da lesão psoriática. A ansiedade pode ocorrer devido à desfiguração, estigmatização e prurido em um ciclo vicioso. Os mecanismos pelos quais o estresse psicológico interfere no início ou exacerbações da doença não são completamente compreendidos. Estudos de psiconeuroimunologia têm mostrado que as condições de estresse e ansiedade podem afetar a função imunológica (TAMPA et al., 2018).

2.1.1.3 Infecção

Microbiomas desregulados da pele estão associados à psoríase (VISSER et al., 2019). A colonização de *Staphylococcus aureus* nas lesões está presente em aproximadamente 60% dos pacientes psoriáticos, em comparação à pele normal saudável (5-30%) (FRY; BAKER, 2007). Além disso, a gravidade da psoríase correlaciona-se significativamente com cepas toxigênicas de *S. aureus* (TOMI et al., 2005).

A infecção estreptocócica pode desencadear lesões de psoríase, sendo que a mais comum é a gutata. Os sintomas são decorrentes da infecção estreptocócica, assim a tonsilectomia pode ser uma opção de tratamento potencial para pacientes psoriáticos com episódios recorrentes de amigdalite (RACHAKONDA et al., 2015).

A infecção por HIV é um fator de

risco bem conhecido associado à psoríase; sabe-se que a mesma causa o início e a exacerbação da psoríase, porém os mecanismos patológicos não estão totalmente elucidados. É paradoxal que, embora as drogas anti-psoríase que têm como alvo os linfócitos T, exacerbam as inflamações em indivíduos infectados pelo HIV (LEE et al., 2018). Outros vírus, como papilomavírus, retrovírus e retrovírus endógenos também têm sido implicados na psoríase (LEE et al., 2018).

2.1.2 Fatores imunológicos para a perpetuação da psoríase

A resposta imune adaptativa é ativada por subconjuntos distintos de células T os quais estimulam a fase de manutenção da inflamação psoriática (REICH, 2012). As células de Langerhans (LCs, do inglês *Langerhans cells*), um subtipo de células dendríticas (DCs), presentes na epiderme e apresentadoras de antígenos (WEST et al., 2018) atuam nos estágios iniciais da doença. Sua ativação não é totalmente esclarecida; um dos mecanismos propostos envolve o reconhecimento de AMPs secretados pelos queratinócitos em resposta à lesão. Dentre os AMPs associados à psoríase, os mais estudados são LL37, β -defensinas e proteínas S100 (YOUNG et al., 2004).

O papel patogênico do LL37 na psoríase se inicia pelos queratinócitos danificados e subsequente formação de complexos com material genético (DNA ou RNA) de outras células danificadas. O complexo LL37-DNA ativa o receptor *toll-like* (TLR), primordial para o início do desenvolvimento da placa psoriática, pelas pDCs (SCHÖN et al., 2013) e o complexo LL37-RNA, a produção dos IFNs-1 (IFN- α e IFN- β), e estes levam à maturação fenotípica das mDCs (HEIDENREICH et al., 2008). As mDCs ativadas se deslocam para os linfonodos de drenagem e ativam os monócitos a secretarem TNF- α , IL-23 e IL-12 (MADVA et al., 2013). Os dois últimos modulam a

diferenciação e proliferação das células T auxiliaadoras Th1 e Th17 (pró-inflamatórias) para produzirem as citocinas IFN- γ e IL-17, respectivamente (HALL et al., 2012). O eixo TNF α -IL23-Th17 tem o desempenho central na psoríase em placas mediada por células T (ELIAS et al., 2008).

2.2 Graus da doença

A psoríase é uma doença multifacetária prevalente em ambos os sexos, embora os homens apresentem formas mais graves do que as mulheres (HAGG et al., 2013). A gravidade depende da porcentagem da área da superfície corpórea (BSA, do inglês, *body surface area*) afetada em grau leve, moderado ou grave (GOTTLIEB et al., 2008; MENTER et al., 2008).

A psoríase leve (BSA < 3%) apresenta o efeito mínimo no portador e as lesões não se propagam aos órgãos genitais, mãos, pés e rosto. As terapias tópicas têm maior tendência a obter sucesso (GOTTLIEB et al., 2008; MENTER et al., 2008).

A psoríase moderada (BSA entre 3-10%) possibilita a propagação nos órgãos genitais, mãos, pés e rosto e os sinais e sintomas apresentam maior resistência às terapias tópicas (MENTER, 2016; WEIGLE et al., 2013). Logo, esta condição pode afetar significativamente a qualidade de vida do paciente por gerar sintomas de descon-forto físico nos locais afetados, tais como dor e prurido (WEIGLE et al., 2013).

A psoríase grave (BSA > 10%) apresenta propagação nos órgãos genitais, mãos, pés e rosto. Nestes casos, os pacientes são geralmente submetidos a tratamentos com fototerapia em combinação com terapias sistêmicas e biológicas (MENTER et al., 2009).

2.3 Formas clínicas da psoríase

Dentre as formas clínicas da psoríase, incluem-se a gutata, vulgar (crônica em placas), ungueal, inversa, pustular e

eritrodérmica (versão mais rara e mais grave), e as manifestações clínicas podem ser na forma de artrite artropática e/ou de placas (SCHÖN et al., 2013).

2.3.1 Artrite psoriática (ou artropática)

A artrite psoriática corresponde a uma inflamação erosiva crônica das articulações sinoviais e afeta ~ 30% dos

pacientes com psoríase. Pode se manifestar nas pequenas e grandes articulações, como edema articular oligoarticular ou poliarticular, comumente, a dactilite (inchaço de todo o dedo, Figura 1). Em alguns casos, a artrite psoriática pode prejudicar o esqueleto axial, apresentando-se como dor inflamatória nas costas (SCHÖN et al., 2013).

Figura 1. Artrite psoriática (ou artropática). (A) Artrite na articulação interfalângica do polegar. (B) Artrite nas articulações interfalângicas dos dedos com presença de lesões ungueal e em placa.



Fonte: A. Adaptado de Boehncke e Schön, 2015. B. Adaptado de Manual MSD, s.d.

2.3.2 Placa psoriática gutata

As lesões da psoríase gutata são discretas e pequenas com aspecto de gotas. Geralmente, surgem no tronco, coxas, braços (nas proximidades dos

ombros e quadril) com maior frequência em crianças e jovens (KIM et al., 2017). A Figura 2 apresenta lesões da psoríase gutata nos graus leve (Figura 2A), moderado (Figura 2B) e grave (Figura 2C).

Figura 2. Lesões pequenas e com aspecto de gotas, característica da psoríase gutata. A. Grau leve. B. Grau moderado. C. Grau grave.



Fonte: Elaborado pelos autores (fotografia).

2.3.3 Psoríase tipo vulgar (crônica em placas)

A psoríase tipo vulgar é a forma mais comum da doença, responsável por cerca de 90% dos casos. As lesões são geralmente monomórficas, placas eritematosas bem demarcadas, cobertas por escamas lamelares prateadas e podem apresentar todos os graus (leve,

moderada e grave). Caso se apresente como eritrodermia afeta toda a superfície do corporal (ORTONNE et al., 2009; Figura 3).

2.3.4 Psoríase ungueal

Cerca de 50% dos pacientes portadores de qualquer tipo de psoríase desenvolvem a ungueal ao longo da vida.

As lesões nas unhas se apresentam como placas com descolorações e presença de furos (Figura 4A) e/ou manchas amarelas/marrons que podem se

tornar espessas e se desmoronam (Figura 4B).

Figura 3. Placas cobertas por escamas lamelares prateadas, típicas de psoríase vulgar. A. Placas de grau leve. B. Placas de grau moderado espalhadas pelas costas. C. Placas de grau grave espalhadas por toda a costa. D. Aproximação de uma placa evidenciando escamas prateadas.



Fonte: Adaptado de Boehncke e Schön, 2015.

Figura 4. Lesão ungueal. A. Placas com descoloração e presença de furos. B. Placas com manchas amareladas.



Fonte: Adaptado de Boehncke e Schön, 2015.

A psoríase ungueal em estágio final resulta em distrofia completa das unhas (REICH, 2009). Ademais, até 90% dos pacientes com artrite psoriática apresentam envolvimento ungueal (TAN; CHOG; TEY, 2012 Figura 1B).

2.3.5 Psoríase inversa

A psoríase inversa é uma variante específica que acomete áreas flexurais (curvas ou dobradas) e intertriginosas; é menos propícia a propagação de placas

devido ao atrito e umidade presente nesses locais (SCHÖN et al., 2013; Figura 5).

Figura 5. Psoríase inversa. As lesões ocorrem nas áreas intertriginosa (axilar, inguinal, perineal, genital) e geralmente é desprovida de escamas.



Fonte: Extraído de Saúde Bem-Estar, 2020.

2.3.6 Psoríase pustulosa

A psoríase pustulosa é reconhecida pela presença de pústulas brancas coalescentes e bolhas de pus não infecciosa (SUGIURA, 2014). A forma generalizada caracteriza-se por eritema escuro disseminado e/ou manchas com pústulas estéreis conspícuas que se coalescem para formar grandes lagos de pus. Podem progredir rapidamente e

geram risco ao paciente. Formas localizadas de psoríase pustulosa incluem psoríase pustulosa palmo plantares (afeta as palmas das mãos e solas dos pés) e acrodermatite contínua supurativa

(normalmente afeta as pontas dos dedos das mãos ou dos pés ou ambos com envolvimento das unhas) (JOYAU et al., 2012). A Figura 6 apresenta psoríase pustulosa em vários locais do corpo.

Figura 6. Manifestações da psoríase pustulosa em diversas áreas. A. Generalizada. B. Costas. C. Palmoplantaris. D. Acrodermatite.



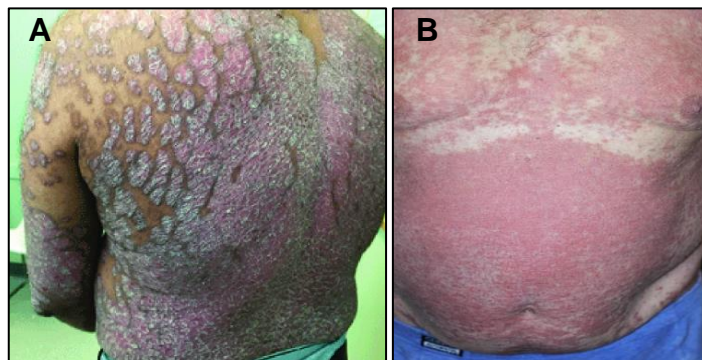
Fonte: Adaptado de Boehncke e Schön, 2015.

2.3.7 Psoríase eritrodérmica

A psoríase eritrodérmica afeta cerca de $\geq 75\%$ do corpo, é potencialmente fatal com lesões generalizadas; quase sempre está associada a sintomas sistêmicos que acomete o corpo

como um todo. Sua manifestação pode surgir como primária ou de uma psoríase preexistente, uma vez que qualquer dos tipos acima citados pode se tornar eritrodérmica (SCHÖN et al., 2013; KIM et al., 2017; Figura 7).

Figura 7. Psoríase eritrodérmica. A. Localização posterior. B. Localização anterior.



Fonte: Extraído de Manual MSD, s.d.

3 TRATAMENTO

O intuito do tratamento inclui a melhora das lesões de pele, unhas e articulações e proporcionar qualidade de vida ao paciente. O tratamento deve ser individualizado para incorporar as preferências do paciente, os potenciais benefícios e efeitos adversos das terapias (WEIGLE et al., 2013).

3.1 Terapia tópica

A maior parte dos pacientes com psoríase tem a doença leve a moderada, esses pacientes muitas vezes podem ser tratados com sucesso com terapias tópicas, incluindo corticosteroides (WEIGLE et al., 2013; HSU et al., 2012).

Os corticosteroides são considerados a base do tratamento tópico, são frequentemente bem tolerados e eficazes para pacientes com psoríase leve

(MENTER et al., 2010); têm o mesmo desempenho dos análogos da vitamina D3 (WEIGLE et al., 2013). De modo geral, os esteroides tópicos em múltiplas formulações, dosagens e combinações são uma terapia inicial eficaz para o controle rápido dos sintomas. (GUDJONSSON et al., 2007).

O calcipotriol, análogo da vitamina D3, é um agente tópico para o tratamento da psoríase em placas e da psoríase moderada (GUDJONSSON et al., 2007). Proporciona redução dos sintomas, modula a proliferação, diferenciação dos queratinócitos e inibe a atividade dos linfócitos T. Os efeitos colaterais incluem dermatite irritante leve e raramente hipercalcemia com uso excessivo. Esses agentes não devem ser usados em combinação com ácido salicílico ou antes da fototerapia (DEL ROSSO; KIM, 2012).

A calcineurina tópica (tacrolimus e pimecrolimus) usada para locais de difícil tratamento, como as áreas intertriginosas e rosto. São corticosteróides potentes e superiores aos análogos da vitamina D3 para o tratamento do couro cabeludo, também é difícil de tratar (WEIGLE et al., 2013).

As lesões psoriáticas mais graves, são tratados com fototerapia em combinação com terapias sistêmicas; estas incluem [metotrexato, ciclosporina (Sandimmune), acitretina (Soriatane)] e biológicas (MENTER et al., 2010; 2009). O tratamento com fototerapia e fotoquimioterapia são eficazes, demorados e na maioria das vezes usado apenas para controle de curto prazo, uma vez que seu potencial carcinogênico limita seu uso a longo prazo (WEIGLE et al., 2013).

O metotrexato é um inibidor da biossíntese de folato, utilizado por suas propriedades citostáticas e anti-inflamatórias no tratamento da psoríase moderada e grave e artrite psoriática, porém sua eficácia e segurança são extremamente limitados. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos,

diarreia, fadiga e a hepatotoxicidade (GUDJONSSON et al., 2007).

A ciclosporina proporciona alívio rápido nos sintomas, tem múltiplos efeitos adversos e interações medicamentosas, impedindo o uso a longo prazo. É usado para suprimir crises e como terapia de ponte durante o início de terapias de manutenção de início mais lento (MENTER et al., 2009).

A acitretina, mais eficaz em combinação com fototerapia, apresenta ação farmacológica lenta (~ 3-6 meses) e vários efeitos adversos, como teratogenia, além lesões mucocutâneas, hiperlipidemia e níveis elevados de enzimas hepáticas (MENTER et al., 2009).

A terapia biológica baseada em anticorpos monoclonais é cada vez mais utilizada no tratamento da psoríase moderada a grave e na artrite psoriática, é recomendada para tratamentos de longo prazo por não apresentar evidências de toxicidade cumulativa ou interações medicamentosas; tem um bom perfil de segurança com apenas um pequeno aumento nas infecções oportunistas, no entanto é de alto custo (WEIGLE et al., 2013).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Doenças crônicas da pele, podem ser um grande fardo mental para os indivíduos afetados, logo pode estar associada à morbidade social, uma vez que as lesões afetam negativamente em algum momento da vida, profissional ou pessoal. Deste modo, esta condição afeta a autoestima do indivíduo, uma vez que ele se sente pouco atraente e envergonhado devido às lesões dermatológicas, com consequente isolamento social.

A qualidade de vida tende a melhorar com a idade, provavelmente pelo amadurecimento psicológico e/ou adaptação da condição ao longo do tempo.

Em consultas rotineiras de paciente com psoríase, o médico recomenda a realização de atividade física e acompa-

nhamento psicológico para amenizar o efeito emocional e psicossocial, uma vez que normalmente as relações interpessoais se encontram prejudicadas.

REFERÊNCIAS

ARIAS-SANTIAGO, S.; ESPINEIRA-CARMONA, M. J.; ANEIROS-FERNANDEZ, J. The Koebner phenomenon: Psoriasis in tattoos. *Canadian Medical Association Journal*, v. 185, 2013.

BINITHA, M. P.; BETSY, A.; LEKHA, T. Psoriasis occurring as a koebner phenomenon over keloids. *Indian Journal of Dermatology*, v. 58, 2013.

BOYMAN, O. et al. The pathogenic role of tissue-resident immunecells in psoriasis. *Trends. Immunology*, v. 28, p. 51-57, 2007.

DEL ROSSO, J. Q.; KIM, G. K. The rationale behind topical vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitrol fit in? *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, ago. 2010.

ELIAS, P. M. et al. Epidermal vascular endothelial growth factor production is required for permeability barrier homeostasis, dermal angiogenesis, and the development of epidermal hyperplasia: implications for the pathogenesis of psoriasis. *The American Journal of Pathology*, v. 173, p. 689-699, 2008.

FRY, L.; BAKER, B. S. Triggering psoriasis: The role of infections and medications. *Clinics in Dermatology*, v. 25, p. 606-615, 2007.

GOTTLIEB, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American*

Academy of Dermatology, v. 58, n. 5, p. 851-864, 2008.

GRIFFITHS, C. E.; BARKER, J. N. Pathogenesis and Clinical Features of Psoriasis. *Lancet*, v. 370, p. 263-271, 2007.

GUDJONSSON, J. E.; ELDER, J. T. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in Dermatology*, v. 25, n. 6, p. 535-546, 2007.

HAGG, D. et al. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One*, v. 8, 2013.

HALL, J. M. et al. Psychological stress and the cutaneous immune response: roles of the HPA axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis. *Dermatology Research and Practice*. v. 2012, artigo ID 403908, 11 p., 2012. doi:10.1155/2012/403908.

HEIDENREICH, R.; RÖCKEN, M.; GHORESCHI, K. Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis? *Drug News Perspect*, v. 21, p. 97-105, 2008.

HSU, S. et al. National Psoriasis Foundation Medical Board. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Archives of Dermatology*, v. 148, n. 1, p. 95-102, 2012.

JOYAU, C. et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 30, p. 700-706, 2012.

KAMIYA, K. et al. Risk factors for the development of psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, 2019.

KIM, W. B.; JEROME, D.; YEUNG, J.

Diagnosis and management of psoriasis. *Canadian Family Physician*, v. 63, n. 4, p. 278-285, abr. 2017.

LEE, E. B. et al. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis*, v. 102, p. 18-20. 2018.

MADVA, E. N.; GRANSTEIN, R. D. Nerve-derived transmitters including peptides influence cutaneous immunology. *Brain Behav Immun*, v. 34, p. 1-10, 2013.

MENTER, A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *American Journal of Managed Care*, v. 22, S. 8, p. s216-224 jun. 2016.

MENTER, A. 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*, v. 58, n. 5, p. 826-850. 2008.

MENTER, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 61, n. 3, p. 451-485, 2009.

MENTER, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 62, n. 1, p. 114-135. 2010.

ORTONNE, J. et al. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 23, p. 1435-1444, 2009.

RACHAKONDA, T. D. et al. Effect of

tonsillectomy on psoriasis: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 72, p. 261-275, 2015.

RAYCHAUDHURI, S. P.; JIANG, W. Y.; RAYCHAUDHURI, S. K. Revisiting the Koebner phenomenon: Role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *The American Journal of Pathology*, v. 172, p. 961-971, 2008.

REICH, K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 23, p. 15-21, 2009.

REICH, K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 26, p. 3-11, 2012.

ROSENBERGER, C. et al. Upregulation of hypoxia-inducible factors in normal and psoriatic skin. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 127, p. 2445-2452, 2007.

SCHÖN, M. P.; ZOLLNER, T. M.; BOEHNCKE, W. H. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 121, p. 951-962, 2003.

STREIT, E.; VOGELGSANG, L. E. ECG-induced Koebner phenomenon. *New England Journal of Medicine*, v. 377, 2017.

SUGIURA, K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *Journal of Dermatological Science*, v. 74, p. 187-192, 2014.

TAMPA, M. et al. The Pathophysiological Mechanisms and the Quest for Biomarkers in Psoriasis, a Stress-Related Skin Disease. *Dis Markers*, jan. 2018.

TAN, E. S.; CHONG, W. S.; TEY, H. L. Nail psoriasis: a review. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 13, p. 375-388, 2012.

TANG, L. et al. Transcription Factor Retinoid-Related Orphan Receptor γ t: A Promising Target for the Treatment of Psoriasis. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018.

TEIGE, I. et al. Regulatory T cells control VEGF-dependent skin inflammation. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 129, p. 1437-1445, 2009.

TOKUYAMA, M.; YOMOTAKA, M. Novo tratamento abordando a patogênese da psoríase. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 20, out. 2020.

TOMI, N. S.; KRANKE, B.; ABERER, E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 53, p. 67-72, 2005.

VISSER, M. J. E.; KELL, D. B.; PRETORIUS, E. Bacterial dysbiosis and translocation in psoriasis vulgaris. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 9, 2019.

WEIGLE, N.; McBANE, S. Psoriasis. *American Family Physician*, v. 87, n. 9, p. 626-633, maio. 2013.

WEST, H. C.; BENNETT, C. L. Redefining the Role of Langerhans Cells as Immune Regulators within the Skin. *Frontiers in Immunology*, v. 8, 2018.

YAMANAKA, K.; MIZUTANI, H. "Inflammatory Skin March": IL-1-mediated Skin Inflammation, Atopic Dermatitis, and Psoriasis to Cardiovascular Events. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 136, p. 823-824. 2015.

YOUNG, H. S. et al. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol*, v. 122, p. 209-215. 2004.