

## PSORÍASE: UMA REVISÃO DA LITERATURA FOCADA NO MANEJO

### PSORIASIS: A LITERATURE REVIEW FOCUSED ON MANAGEMENT

Artur Barros Almeida<sup>1</sup>  
Israel Almeida Amorim<sup>2</sup>  
Luiz Alberto Ribeiro Simões<sup>3</sup>  
Rafael Pereira Martins<sup>4</sup>

**RESUMO:** Os estudos acerca da patogênese de doenças inflamatórias da pele como a psoríase experimentou alguns avanços relevantes nos últimos anos, os quais refletiram no aumento da gama de possibilidades para o manejo dessa doença. A compreensão dos fatores relacionados à idade, gênero e predisposição genética dessas doenças multifatoriais tem sido fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento farmacológico e tecnológico. Nesta revisão, foi abordada a patogênese bem como os tratamentos atualmente disponíveis e novas terapias que estão em ensaios clínicos.

**Palavras-chave:** Doenças inflamatórias da pele. Psoríase. Dermatologia.

**ABSTRACT:** Studies on the pathogenesis of inflammatory skin diseases such as psoriasis have experienced some relevant advances in recent years, which have resulted in an increase in the range of possibilities for managing this disease. Understanding factors related to age, gender and genetic predisposition of these multifactorial diseases has been fundamental for the development of new pharmacological and technological treatment approaches. In this review, the pathogenesis was addressed as well as currently available treatments and new therapies that are in clinical trials.

**Keywords:** Inflammatory skin diseases. Psoriasis. Dermatology.

## 1. INTRODUÇÃO

A psoríase é caracterizada como uma doença inflamatória da pele que depende principalmente da predisposição genética e do envelhecimento. No entanto, existem alguns fatores de risco ambientais, como traumas, infecções e medicamentos, que foram propostos para influenciar o desenvolvimento desta doença inflamatória da pele. Esta patologia afeta cerca de 2% da população mundial, mas em pessoas caucasianas e escandinavas aumenta sua prevalência, subindo até 11% de sua população a ser afetada. (GARBIĆZ et al, 2021)

A maioria dos casos de psoríase corresponde à psoríase vulgar ou psoríase em placas, sendo esta facilmente reconhecida pelas placas pruriginosas cobertas por escamas prateadas.

<sup>1</sup>Graduando em Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce – Univale.

<sup>2</sup>Graduando em Medicina pela Afya Ciências Médicas de Ipatinga.

<sup>3</sup>Graduado em Medicina pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Univaço.

<sup>4</sup>Graduando em Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce – Univale.

Um dos mecanismos da patogênese da psoríase mais aceitos envolve uma superexpressão de peptídeos antimicrobianos na pele psoriática, atuando como um gatilho e uma fase de manutenção contínua. (GARBICZ et al, 2021) (GRAN et al, 2020)

A fase de manutenção da inflamação psoriática é impulsionada pela ativação da resposta imune adaptativa por meio dos subconjuntos de células T. A proliferação de queratinócitos na epiderme é engajada por duas vias diferentes, inflamação pela ação de TNF- $\alpha$ , IL-17 e IFN- $\gamma$ , e LL-37 complexado com DNA, resultando em uma produção crescente de IFNs tipo I. Todos esses mediadores mantêm ainda mais a ativação dos queratinócitos, produzindo LL-37, citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), quimiocinas e proteínas S100, propagando a inflamação crônica. Juntos, eles promovem a proliferação de queratinócitos e a produção de AMPs e quimiocinas, que promovem o recrutamento de neutrófilos e sustentam a inflamação da pele. (GRAN et al, 2020)

Essa revisão da literatura busca esclarecer os principais tópicos acerca dessa doença tão comum na rotina da atenção primária, com foco principal em seu manejo.

## 2. OBJETIVO

O objetivo desta revisão é esclarecer as informações acerca da psoríase, suas apresentações clínicas e o diagnóstico, além de delinear o manejo atual da doença..

3664

## 3. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: inflammatory skin diseases, psoriasis, dermatology. Foram encontrados 50 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2018 foram excluídos da análise, selecionando-se 6 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

## 4. TIPOS DE PSORÍASE

A psoríase do tipo placa é caracterizada pela via inflamatória TNF $\alpha$ -IL-23-Th17. Foi estabelecido que a sinalização mais importante na psoríase é mediada por um receptor que pode ser ativado por duas citocinas diferentes, IL-17A e IL-17F, tendo a IL-17A um efeito mais forte. Além disso, há um recrutamento da proteína adaptadora ACT1 quando a IL-17A

se liga ao complexo receptor, composto por subunidades IL-17RA e uma subunidade IL-17RC. (GRAN et al, 2020) (PETIT et al, 2021)

Há uma ativação de algumas cinases intracelulares com a interação entre ACT<sub>1</sub> e o complexo receptor IL-17. Essas cinases intracelulares incluem cinase regulada por sinal extracelular (ERK), p38 MAPK, cinase 1 ativada por TGF-beta (TAK<sub>1</sub>), cinase I-kappa B (IKK) e cinase 3 beta de glicogênio sintase (GSK-3 beta). Todas essas cinases permitem citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e peptídeos antimicrobianos. As citocinas Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub> atuam por meio das vias de sinalização Janus cinase (JAK)-STAT, enquanto as respostas Th<sub>17</sub> são mediadas por ACT<sub>1</sub> e NFκB. Alternativamente, as células T γδ são capazes de produzir IL-17A independentemente do estímulo IL-23. (GRAN et al, 2020)

O segundo tipo mais comum de psoríase é a psoríase pustulosa, a qual é caracterizada por múltiplas pústulas estéreis coalescentes. Enquanto na psoríase em placas o sistema imunológico adaptativo tem maior importância na patogênese, obtendo bons resultados com terapias direcionadas a esses elementos, a patogênese da psoríase pustulosa está mais voltada para o sistema imunológico inato. Embora haja uma sobreposição de alguns caminhos metabólicos, há diferenças significativas na patogênese geral desses tipos de psoríase. (PETIT et al, 2021) (KORMAN, 2020)

Há uma expressão aumentada de IL-1β, IL-36α e IL-36γ na psoríase pustulosa do que na psoríase em placas devido a uma mutação no gene IL 36 RN. Essa superexpressão de IL-36 parece ser o mecanismo central que promove o acúmulo de neutrófilos na epiderme. A psoríase pustulosa generalizada apresenta um curso agudo e rapidamente progressivo, caracterizado por vermelhidão difusa e pústulas subcórneas, e é frequentemente acompanhada por sintomas sistêmicos. (PETIT et al, 2021)

Outro tipo mais raro da doença é a psoríase gutata, a qual é conhecida por sua expressão por pequenas placas eritematosas e por ser mais comum em crianças e adolescentes. Em relação à patogênese, não há dados que mostrem qualquer diferença no mecanismo fisiopatológico da psoríase do tipo placa. (KORMAN, 2020)

Por fim, o tipo mais grave, a psoríase eritrodérmica, é uma condição aguda, na qual a maior parte da superfície corporal é eritematosa e inflamada. Não há dados que mostrem qualquer diferença no mecanismo fisiopatológico da psoríase comum versus psoríase eritrodérmica. (KORMAN, 2020)

## 5. TERAPIAS ATUAIS

Como a psoríase é uma doença crônica, geralmente é necessária terapia de longo prazo. Dependendo de diferentes fatores, como gravidade da doença ou comorbidades, há uma ampla gama de tratamentos que têm respostas diferentes dependendo do paciente. Existem diferentes graus de psoríase, medidos por diferentes fatores, como gravidade das lesões, porcentagem da área de superfície afetada e qualidade de vida. (TOKUYAMA et al, 2020)

Um dos critérios mais amplamente utilizados atualmente é o Psoriasis Area and Severity Index (PASI), o qual permite comparações entre ensaios clínicos e avalia objetivamente a eficácia de diferentes medicamentos antipsoriáticos. Seguindo esses critérios, existem vários graus de psoríase, desde psoríase leve a moderada até grave. Quase 80% dos pacientes com psoríase apresentam psoríase leve a moderada, que pode ser tratada com tratamentos tópicos à base de corticoides, usados em combinação com outros medicamentos, como a vitamina D, ou sozinhos, como derivados da vitamina D, vitamina A e antralina, que são exemplos de tratamentos tópicos reais. (PETIT et al, 2021)

Devido à regulação do cálcio exercida pela vitamina D por meio da indução do receptor de cálcio e enzimas fosfolipase C, o calcitriol e seus análogos (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol, hexafluoro-1,25(OH)D e maxacalcitol) demonstraram características interessantes. De fato, estudos in vitro demonstraram que eles foram capazes de reduzir os níveis psoriáticos regulados positivamente de S100A7 e regular a proliferação celular no estrato basal, além de aumentar a síntese de queratina e regular a produção de glicoceramidas. O efeito antiinflamatório atribuído à vitamina D também pode resultar da inibição da produção de IL-2, IL-6 e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). (PETIT et al, 2021) (TOKUYAMA et al, 2020)

Em casos graves, um tratamento sistêmico, às vezes combinado com tratamento local, é necessário devido à extensão aumentada da superfície afetada. Algumas estratégias para potencializar os resultados terapêuticos dos tratamentos tópicos, como o uso de alguns agentes adjuntos, como intensificadores penetrantes ou permeáveis, ou fototerapia, podem ser empregadas. (TOKUYAMA et al, 2020)

As terapias tópicas são a espinha dorsal do tratamento da psoríase. Elas são seguras e bem toleradas pelos pacientes. Atualmente, os derivados da vitamina D são usados em combinação com betametasona para casos leves de psoríase em placas. Além disso, os inibidores de calcineurina tópicos (TCIs) e análogos da vitamina D são o tratamento de

escolha entre os vários agentes tópicos disponíveis para diferentes subtipos de psoríase. (KERKHOF, 2022)

Agentes tópicos baseados em alvos estão sendo desenvolvidos e testados. Além disso, o avanço na nanotecnologia levou à possibilidade de melhorar a eficácia dos agentes tópicos por meio do direcionamento, melhorando a adesão de formas farmacêuticas e/ou taxas de penetração de medicamentos e minimizando os efeitos colaterais. A formulação de moléculas mais novas e novos sistemas de administração de medicamentos expandirá significativamente o estoque terapêutico para o tratamento da psoríase. Enquanto houver um consenso geral sobre o uso da terapia tópica para psoríase leve a moderada, não há um grande número de estudos sobre o uso a longo prazo desses medicamentos. (TOKUYAMA et al, 2020) (KERKHOF, 2022)

Apesar dos avanços na eficácia desses diferentes tratamentos sistêmicos, eles não funcionam em todos os pacientes, apresentando problemas associados à reprodutibilidade dos resultados. Parece que a baixa absorção dos tratamentos e a possível toxicidade dos fármacos são comuns e há inconvenientes relevantes para garantir um tratamento eficaz. Assim, ainda há investigações encontrando diferentes fármacos e agentes biossimilares para novos tratamentos. Além disso, há um interesse crescente no estudo de diferentes vias de administração e novos carreadores para esses fármacos, como microagulhas ou o uso da nanotecnologia. (KERKHOF, 2022)

## 6. ABORDAGEM DA NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DA PSORÍASE

Nos últimos 20 anos, houve uma revolução em diferentes campos relacionados ao uso da nanotecnologia. Houve um estudo intenso de nanopartículas para o design e fabricação de novos tratamentos na medicina. Graças à versatilidade desta tecnologia, é possível usar uma ampla gama de materiais com propriedades completamente diferentes em funções distintas. As nanopartículas são usadas principalmente como carreadores para drogas ativas quimioterápicas. Portanto, as nanopartículas biodegradáveis constituem uma das abordagens mais relevantes para o tratamento presente e futuro da psoríase. (GRAN et al, 2020) (PETIT et al, 2021)

As nanopartículas poliméricas são usadas como biomateriais devido às suas características, como boa biocompatibilidade, ampla gama de tamanhos e estruturas, características bioimitativas e elaboração simples. É possível derivatizar sua estrutura em muitos caminhos, permitindo um bom direcionamento como um sistema de entrega de

fármacos. Existem muitos tipos de nanopartículas baseadas em polímeros — os principais tipos são nanoesferas e nanocápsulas — mas existem muitos outros, como dendrímeros e micelas. (GRAN et al, 2020) (PETIT et al, 2021)

As nanoesferas são baseadas na dispersão homogênea do fármaco dentro de sua estrutura de matriz polimérica. Os principais objetivos das nanoesferas são aumentar a solubilidade, melhorar a absorção e controlar a liberação do fármaco. Já as nanocápsulas, são nanopartículas, com estrutura baseada no encapsulamento do fármaco no núcleo da nanoestrutura, protegido pelo escudo polimérico. Seu núcleo pode ser constituído por uma fase oleosa ou uma matriz polimérica, onde o fármaco é dissolvido, ou o fármaco pode estar em sua forma molecular, distribuído homogeneamente na nanopartícula. As principais vantagens oferecidas pelas nanocápsulas incluem liberação sustentada, seletividade incremental do fármaco e melhoria da biodisponibilidade do fármaco e alívio da toxicidade do fármaco. (TOKUYAMA et al, 2020) (KERKHOF, 2022)

Os dendrímeros são um tipo de nanopartícula, caracterizados por serem macromoléculas esféricas, monodispersas e multivalentes. Sua estrutura permite algumas características únicas, como sua boa solubilidade, biocompatibilidade e uma boa taxa de reatividade. Além disso, dependendo de qual estrutura é projetada, o fármaco administrado pode ser encapsulado ou como uma forma de fármaco conjugado covalentemente, evitando qualquer degradação química ou biológica. Além disso, sua estrutura permite o uso de diferentes mecanismos de liberação de fármacos. (GRAN et al, 2020) (PETIT et al, 2021)

Micelas são nanocarreadores constituídos por anfifílicos, com concentração acima da concentração micelar crítica, proporcionando uma estrutura de corona central. Devido à sua composição, as micelas são boas protetoras para fármacos aquafóbicos, que são protegidos dentro da micela e cercados por uma barreira hidrofóbica. Enquanto isso, na face externa, há uma barreira hidrofílica, permitindo que a micela seja solubilizada em meios aquosos. Essa estrutura permite um alongamento da vida útil da circulação do fármaco, aumentando a permeação e absorção do fármaco. (GRAN et al, 2020) (PETIT et al, 2021)

As nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) são uma das mais novas nanopartículas baseadas em lipídios, formadas por uma mistura de lipídios fisiológicos e surfactantes. Essas SLNs podem ser formadas de diferentes maneiras; a fração aquafóbica do fármaco as formaria em um meio lipídico ou poderia ser dispersa para criar uma camada de fármaco ao redor do núcleo lipídico. Devido à sua composição, as SLNs têm muitas vantagens, em comparação com outros veículos tópicos, como liberação controlada do fármaco, diminuição

da irritação da pele e proteção dos fármacos ativos. Além disso, seu tamanho permite uma melhora na permeação do fármaco pela pele devido ao contato próximo entre o nanocarreador e o estrato córneo. Devido às suas características, há um interesse crescente em seu uso para tratamentos tópicos em doenças como a psoríase. (TOKUYAMA et al, 2020) (KERKHOF, 2022)

Por fim, Microneedle é um novo sistema de administração de medicamentos, que consiste em um patch de base com microagulhas perpendiculares fixadas para contornar o estrato córneo. É considerado um sistema de administração de medicamentos intradérmico, uma nova forma farmacêutica para tratamentos de psoríase. (TOKUYAMA et al, 2020)

## CONCLUSÃO

Medicamentos convencionais, seja administrados por via oral ou tópica, ainda são a espinha dorsal do tratamento da psoríase. No entanto, atualmente existem esforços emergentes em direção ao desenvolvimento de medicamentos e biossimilares com melhores resultados terapêuticos, com menos efeitos colaterais e maior eficácia. Nanopartículas baseadas em uma matriz polimérica, apesar de fornecer uma liberação controlada do medicamento carregado e taxas de permeação melhoradas, podem representar capacidade de carga de medicamento limitada e dificuldades em aumentar as linhas de produção. Por outro lado, nanopartículas baseadas em lipídios podem oferecer maior capacidade de carga e eficiência de encapsulamento, em particular para medicamentos pouco solúveis em água, e são biocompatíveis e podem até mesmo atuar como intensificadores de absorção/penetração, dada sua composição lipídica. As microagulhas oferecem novas soluções para os problemas dos medicamentos convencionais, como efeitos colaterais adversos, baixa biodisponibilidade ou não especificidade em tratamentos sistêmicos orais. Esses resultados confirmam que o uso dessa tecnologia pode ser útil no desenvolvimento de novas formulações de medicamentos, abrindo uma janela para diferentes perspectivas para obter tratamentos inovadores e eficazes contra a psoríase. (TOKUYAMA et al, 2020) (KERKHOF, 2022)

## REFERÊNCIAS

GARBICZ, Jagoda et al. “Nutritional Therapy in Persons Suffering from Psoriasis.” *Nutrients* vol. 14,1 119. 28 Dec. 2021, doi:10.3390/nu14010119

GRÄN, Franziska et al. “Current Developments in the Immunology of Psoriasis.” *The Yale journal of biology and medicine* vol. 93,1 97-110. 27 Mar. 2020

KORMAN, N J. “Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence?.” *The British journal of dermatology* vol. 182,4 (2020): 840-848. doi:10.1111/bjd.18245

PETIT, Robert Gironés et al. “Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics.” *International journal of molecular sciences* vol. 22,9 4983. 7 May. 2021, doi:10.3390/ijms22094983

TOKUYAMA, Michio, and Tomotaka Mabuchi. “New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis.” *International journal of molecular sciences* vol. 21,20 7488. 11 Oct. 2020, doi:10.3390/ijms21207488

KERKHOF, Peter Cm. “From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis.” *The Journal of investigative dermatology* vol. 142,7 (2022): 1778-1785. doi:10.1016/j.jid.2022.01.014