

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA
CAMPUS DE BOTUCATU**

**CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE GRAVIDADE CLÍNICA
E HISTOPATOLÓGICA EM PACIENTES COM PSORÍASE EM
PLACAS ANTES E APÓS TRATAMENTO SISTÊMICO**

Doutoranda: MARIA FLÁVIA PEREIRA DA SILVA

Orientador: PROF. ADJUNTO SÍLVIO ALENCAR MARQUES

Coorientadora: PROF^a. ADJUNTA MARIÂNGELA E. A. MARQUES

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor.

BOTUCATU - SP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Silva, Maria Flávia Pereira da.

Correlação entre parâmetros de gravidade clínica e histopatológica em pacientes com psoríase em placas antes e após tratamento sistêmico / Maria Flávia Pereira da Silva. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientador: Silvio Alencar Marques

Co-orientadora: Mariângela E. A. Marques

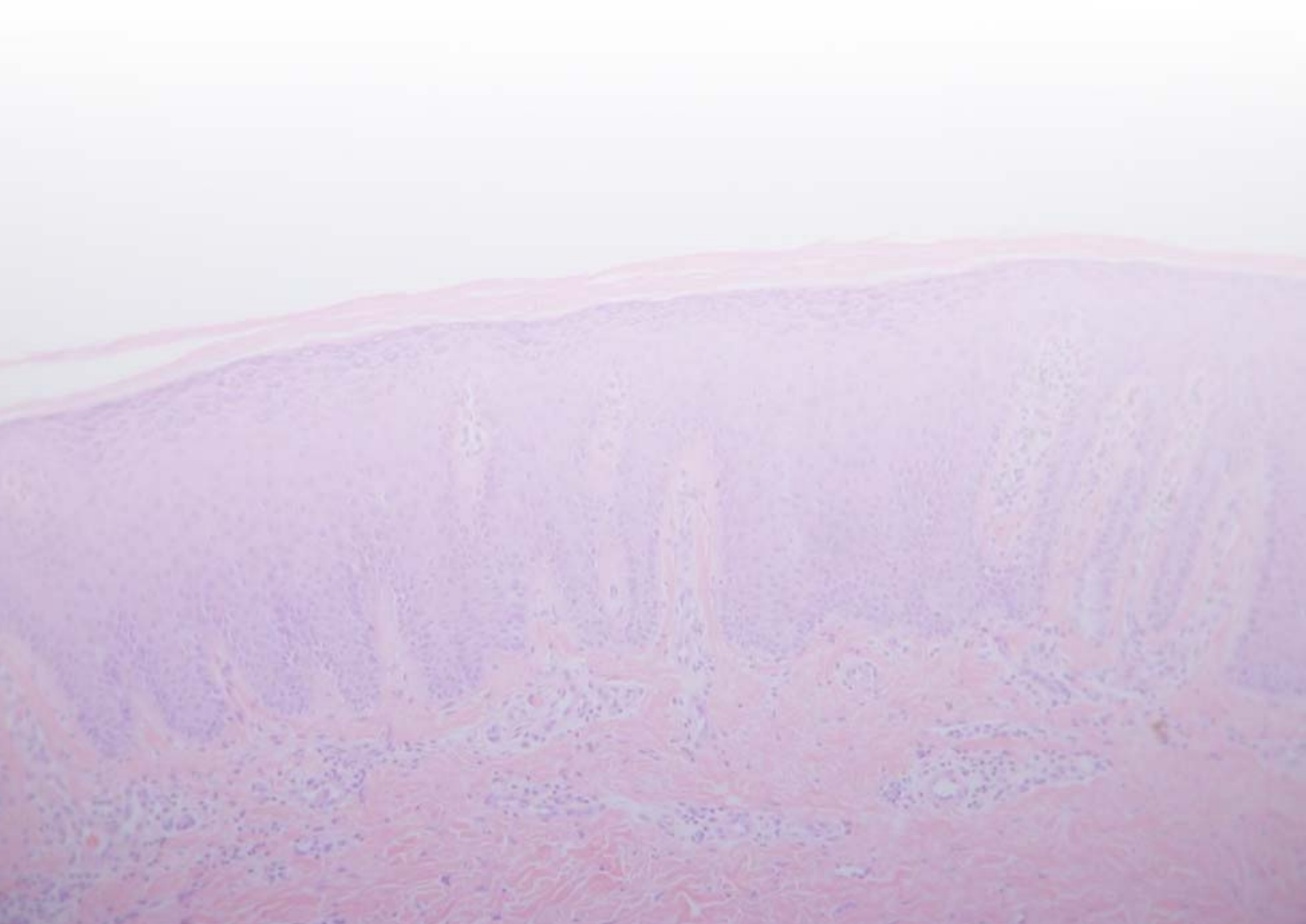
Assunto CAPES: 40105008

1. Psoríase - Tratamento 2. Pele - Doenças 3. Histopatologia

CDD 616.5

Palavras chave: DLQI-Br; Histopatologia; PASI; Psoríase; Tratamento

Dedicatória

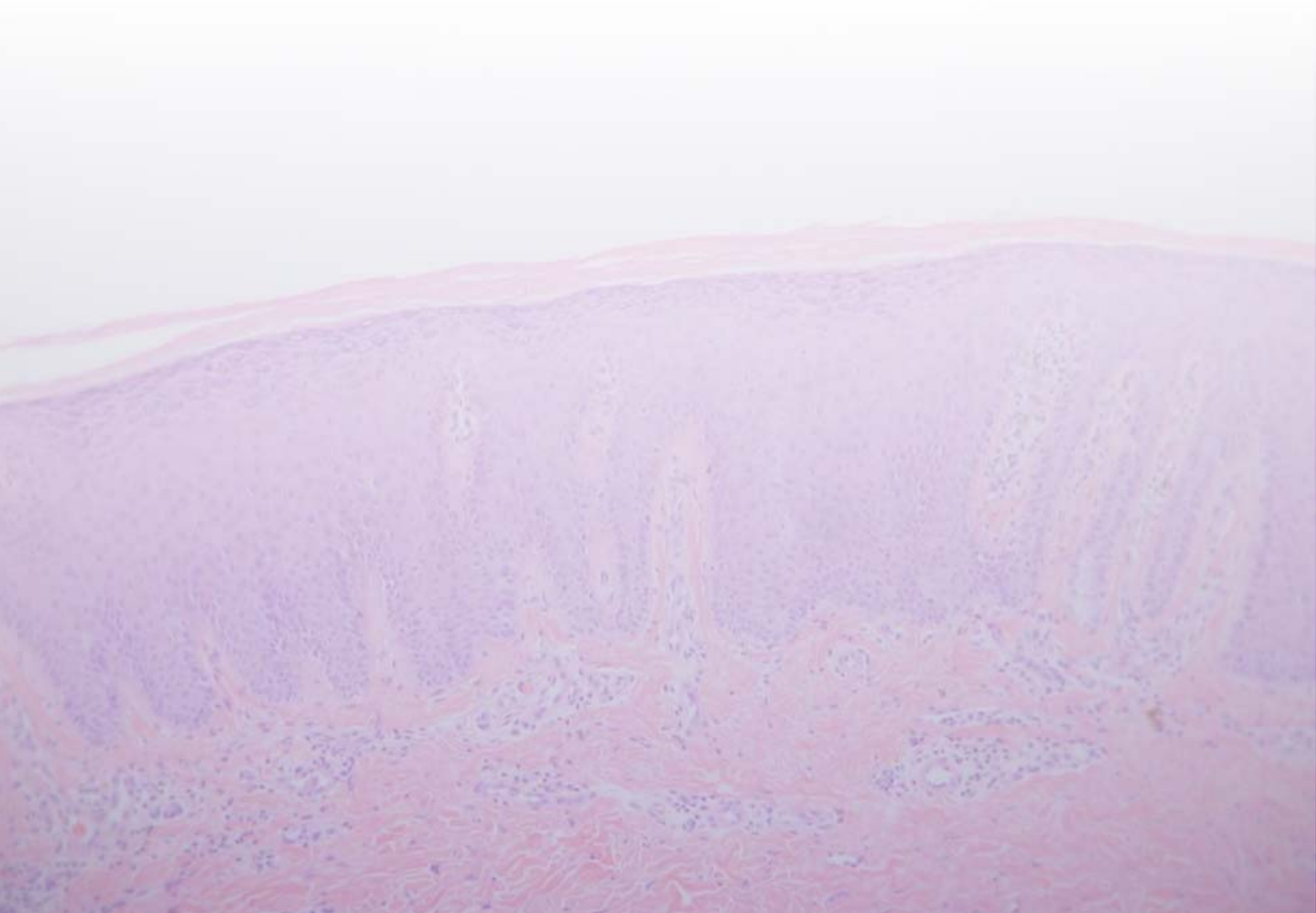


Este trabalho é dedicado aos portadores de psoríase especialmente aos que participaram deste estudo

*À minha família:
Bisavós, avós, tios, primos... Minha história,
Alaor e Lourdes, pai e mãe, meu alicerce,
minha essência.
Meus irmãos: Fernando, Francisco e Fabiana,
meus orgulhos.*

Aos amigos porque sem eles a vida é nada!

Agradecimientos



Ao Prof. Adj. Sílvio Alencar Marques não só por suas reconhecidas qualidades como médico, professor, cidadão, mas pelo exemplo como educador: corrigir por forçar a reflexão e não simplesmente impor vontades ou conhecimentos, ensinar com as mãos não com a boca, partilhar, fazer junto, aceitar opinião mesmo de quem ainda não tem muito a contribuir, elogiar pequenos acertos e qualidades, enfim, vou me esforçar muito para reproduzir estas virtudes!

À Prof.^a. Dr.^a. Maria Rita Parise Fortes, maior incentivadora da minha carreira, não me deixa acomodar, me incentiva e, quando me desvia da ciência, me trás de volta, me orienta, me ajuda, me põem no caminho dos estudos e dos desafios. O trabalho que se segue é resultado da sua perseverança e disciplina. Agradeço sua confiança em mim.

À Prof.^a. Adjunta Mariângela Esther Alencar Marques pela orientação, análise e interpretação das alterações histológicas e pela prontidão, atenção e competência com que sempre me atendeu.

Ao Prof. Dr. Hélio Amante Miot, à Prof.^a. Dr.^a. Luciane Donida Bartoli Miot e à Dr.^a Marli Akemi T. Saad pelos ensinamentos, principalmente clínicos, que me fizeram compreender um pouco melhor a psoríase e por me apresentarem outras enfermidades dermatológicas. Pelas sugestões ao trabalho e pela colaboração imprescindível durante a coleta dos dados no Ambulatório. O convívio com os senhores foi extremamente enriquecedor.

À Prof.^a. Dr.^a. Liciane Vaz de Arruda Silveira pelo delineamento estatístico e realização das análises. Agradeço sua enorme paciência, interesse e amizade que demonstrou em nossos encontros. Estendo este agradecimento aos demais integrantes do GAP (Grupo de Apoio à Pesquisa) pelo competente trabalho que realizam.

À Prof.^a. Dr.^a. Márcia Guimarães da Silva Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Patologia não só pela competência com que resolveu as questões burocráticas, mas pela gentileza com que trata a todos. Tem sido um prazer conviver e contar com você ao longo destes anos.

À Sr.^a Tânia Alice de Andrade, secretária do curso de Pós-Graduação, por atender prontamente nossas solicitações e nos manter informados sobre tudo que nos importa: prazos, cursos, oportunidades, etc.

Aos funcionários do Departamento de Dermatologia, especialmente:

Às secretárias Sr^a Sarah Poloni e Sr^a Luiza S. Arantes pela inestimável prestação com que atenderam todas as minhas solicitações;

Ao Sr Levi Pascoal pela gentileza na prestação dos serviços e pela atenção com que me recebe no Departamento;

À fotógrafa Sr^a Eliete Correa Soares pela competência e profissionalismo no registro fotográfico das lesões dos pacientes.

Ao Sr Luciano Donini pela instrução e auxílio no uso do foto microscópio.

Aos funcionários do Departamento de Patologia pela confecção das lâminas.

Aos funcionários e ao corpo de enfermagem do Ambulatório do Departamento de Dermatologia, especialmente a Sr^a Selma Cristina dos Santos pela preparo do material cirúrgico e assistência na realização das biopsias.

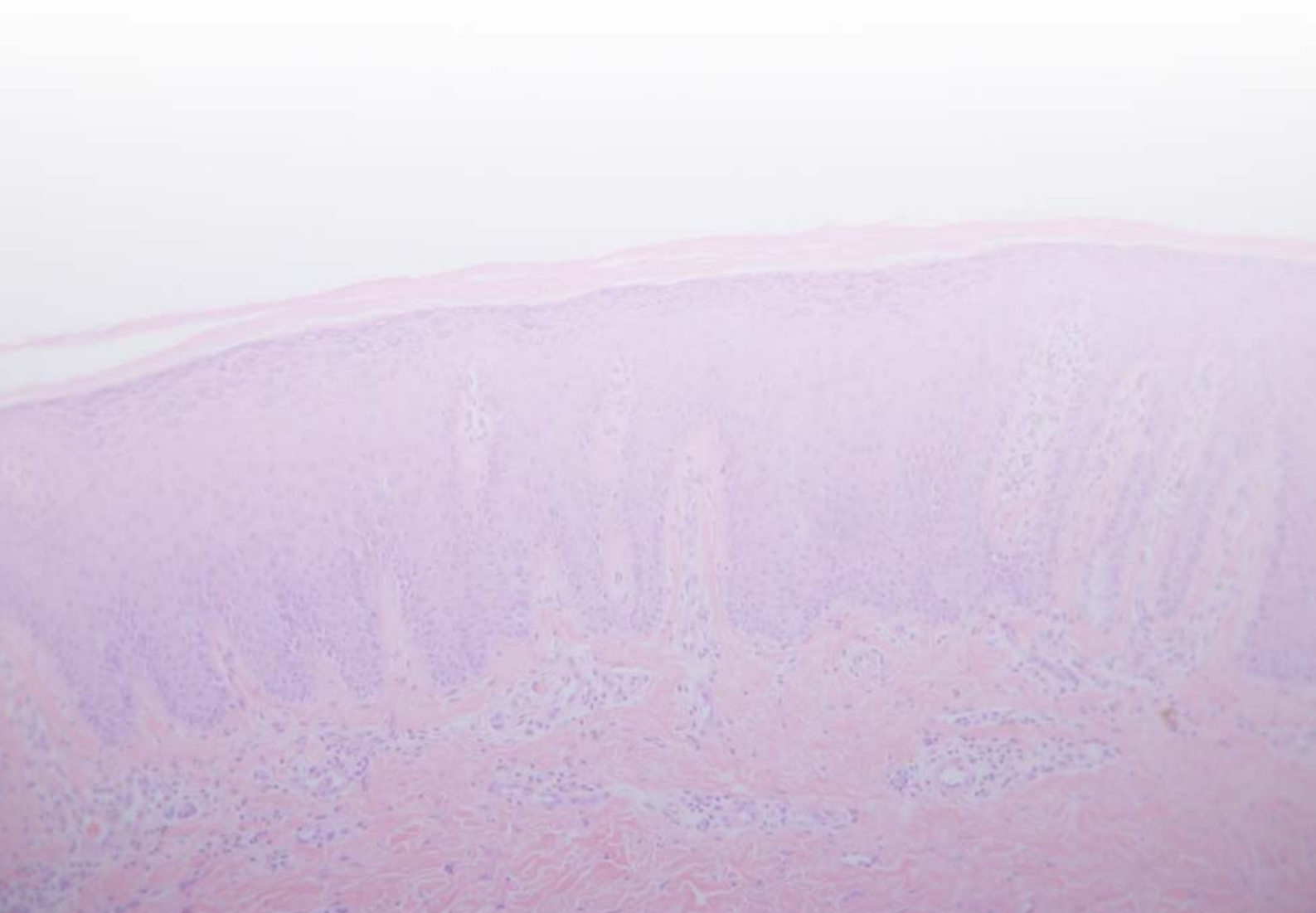
Aos Residentes do Programa de Residência em Dermatologia entre 2005 e 2008 por terem gentilmente realizado todas as biopsias que utilizamos neste trabalho.

Ao pessoal da Sessão de Pós-Graduação não só pela competência e clareza com que atendem aos alunos, mas pela gentil atenção que dispensam a mim há muitos anos.

Aos colegas da Universidade de Marília pelos anos de convívio enriquecedor, pelas discussões acaloradas, as conversas descontraídas, o apoio... É um prazer estarmos na mesma estrada.

Ao Prof. Dr. Marcelo Rodrigues pelo apoio incondicional que tem me dado ao longo destes anos que ministramos a Disciplina de Patologia, pelo profissionalismo, inteligência e afeto que esteiam nossa relação.

Sumário

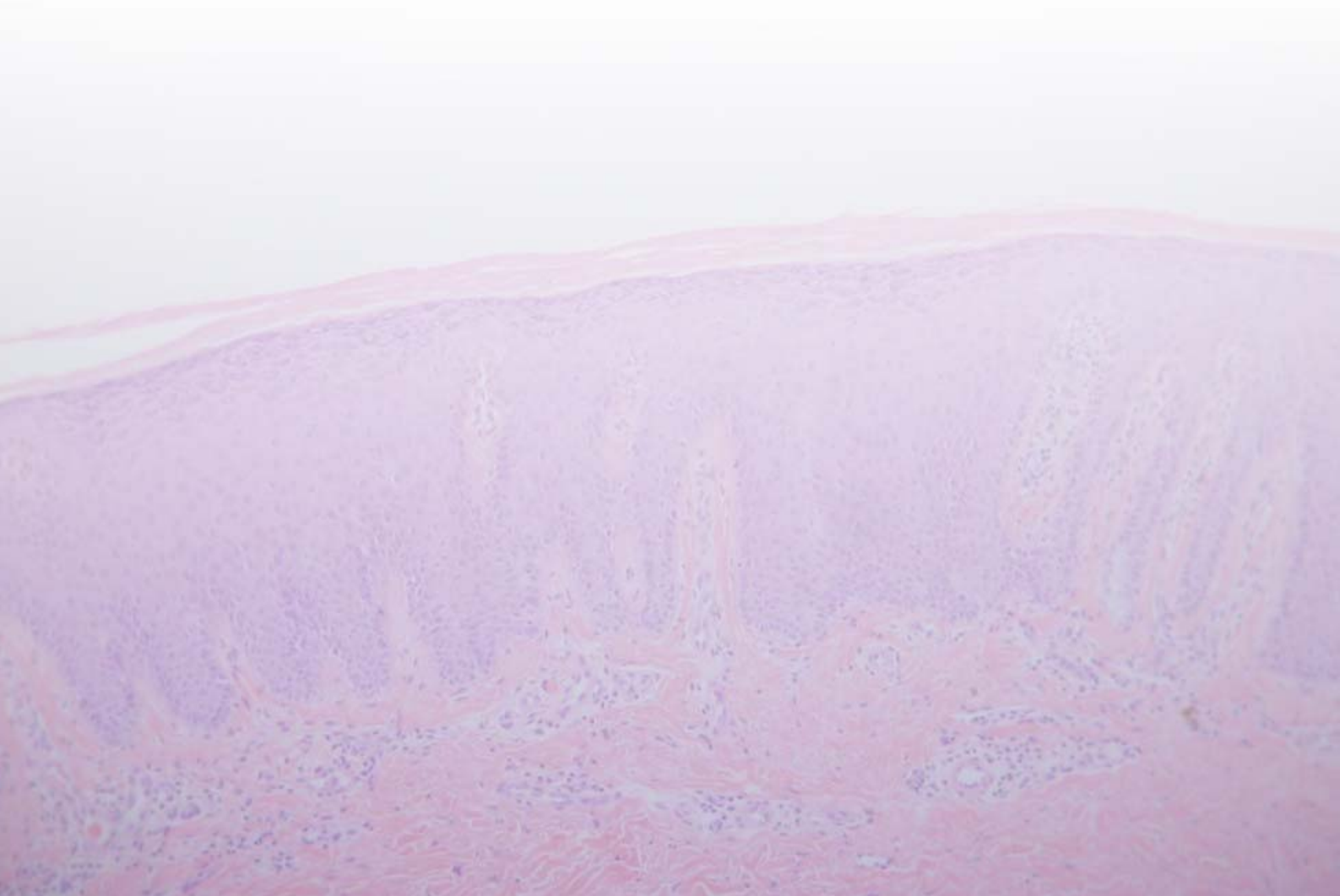


REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1. Definição.....	2
2. História.....	2
3. Incidência.....	2
4. Etiologia.....	3
4.1. Fatores Genéticos.....	4
4.2. Traumas.....	5
4.3. Infecções por <i>Streptococcus</i> spp.....	5
4.4. Infecção pelo HIV.....	6
4.5. Estresse.....	6
4.6. Fármacos.....	6
4.7. Consumo abusivo de álcool, fumo e obesidade.....	7
5. Características e Formas Clínicas.....	7
5.1. Psoríase em placas.....	7
5.2. Psoríase em gotas (<i>gutata</i>).....	8
5.3. Psoríase eritrodérmica.....	8
5.4. Psoríase pustulosa.....	9
5.5. Psoríase do couro cabeludo.....	10
5.6. Psoríase das flexuras (invertida)	10
5.7. Psoríase articular.....	10
5.8. Psoríase ungueal.....	11
6. Diagnóstico Clínico.....	12
7. Alterações Histológicas.....	12
8. Diagnóstico Histopatológico.....	13
9. Immunopatogênese.....	14
10. Avaliação Clínica.....	18
11. Tratamento.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
OBJETIVOS.....	40

OBTENÇÃO DOS DADOS	42
TRABALHO 1 - Psoríase: correlação entre índices de extensão e gravidade clínica e histopatologia das lesões em pacientes com psoríase em placas antes e após 60 dias de tratamento sistêmico específico	44
Resumo.....	45
Abstract.....	46
Introdução.....	47
Pacientes e Métodos.....	49
1. Pacientes.....	49
1.1. Critérios de inclusão.....	49
1.2. Critérios de exclusão.....	50
2. Métodos.....	50
2.1. PASI (Psoriasis Algorithm Severity Index)	50
2.2. Índice de gravidade e extensão local (PASI Local)	51
2.3. Inflamação Total (IT)	52
2.4. Inflamação Local (IL)	52
2.5. Histopatologia.....	52
3. Análise Estatística.....	53
Resultados.....	54
Discussão.....	61
Referências Bibliográficas.....	65
TRABALHO 2 - Psoríase: correlação entre aspectos clínicos e histopatológicos da lesão em placa, antes e após tratamento sistêmico específico	67
Resumo.....	68
Abstract.....	69
Introdução.....	70
Pacientes e Métodos.....	71
1. Pacientes.....	71
1.1. Critérios de inclusão utilizados.....	71

1.2. Critérios de exclusão utilizados.....	72
2. Métodos.....	72
2.1. Avaliação Clínica.....	72
2.2. Histopatologia.....	73
3. Análise Estatística.....	74
Resultados.....	75
Discussão.....	80
Referências Bibliográficas.....	83
TRABALHO 3 - Psoríase: correlação entre gravidade clínica (PASI) e qualidade de vida (DLQI) em pacientes com psoríase em placas antes e após tratamento sistêmico.....	85
Resumo.....	86
Abstract.....	87
Introdução.....	88
Pacientes e Métodos.....	89
1. Pacientes.....	89
2. Métodos.....	90
2.1. Gravidade Clínica – PASI (Psoriasis Algorithm Severity Index).....	90
2.2. Qualidade de Vida - DLQI-BRA (<i>Dermatology Life Quality Index- Brasil</i>).....	90
3. Análise Estatística.....	91
Resultados.....	91
Discussão.....	95
Referências Bibliográficas.....	99
CONCLUSÕES.....	102
ANEXOS.....	104

Revisão da Literatura



PSORÍASE

1. Definição:

Psoríase é doença inflamatória da pele que também pode afetar unhas e articulações, cujas alterações são provocadas por distúrbios imunológicos associados a fatores genéticos e outros fatores exógenos desencadeantes e ou agravantes. A doença é crônica, recorrente e frequentemente benigna. Embora não haja cura, há várias possibilidades terapêuticas para o controle da doença. O acompanhamento psicológico se faz necessário uma vez que os pacientes sofrem considerável estresse emocional; baixa autoestima; ansiedade e depressão, com frequente repercussão negativa na atividade clínica da enfermidade (SENG & NEE, 1997; ARRUDA et al., 2001).

2. História:

Não é claro se foi Hipocrates (460-377 a.C.) ou Galeno (129-99 a.C) quem utilizou a palavra *psora* (em grego = prurido) para descrever o que hoje se reconhece como psoríase. O termo aparentemente englobava outras enfermidades como a lepra e os eczemas. Robert Willan (1757-1812) distinguiu a psoríase da verdadeira lepra subdividindo-a em dois tipos, mas ainda utilizando uma nomenclatura confusa: *lepra graecorum* e *psora leprosa*, até que Von Hebra (1816-1880) unificou a terminologia para psoríase e a enfermidade foi definitivamente individualizada.

Em 1879 Koebner descreveu o aparecimento de placas de psoríase na pele aparentemente sã seguindo trauma cutâneo e o designou “produção artificial de lesão de psoríase” e foi por um tempo método utilizado para distinguir psoríase de sífilis. A mais antiga e duradoura das tentativas terapêuticas foi a exposição solar, com registros dos tempos bíblicos sobre sua eficácia.

3. Incidência

A psoríase é de ocorrência universal, acometendo igualmente ambos os sexos e pode se manifestar em qualquer idade sendo mais frequente o

aparecimento em torno dos 20 anos e entre os 50 e 60 anos de idade. Em 15% dos pacientes a doença surge antes dos 10 anos.

Em mulheres e pessoas com história familiar há evidências de início precoce da doença. Ser portador de antígeno de histocompatibilidade HLA-Cw6 e possuir antecedentes familiares está associado com início mais precoce da psoríase. Dessa observação decorre a proposição de Henseler & Christophers (1985) de denominar de psoríase I aquela com início antes dos 40 anos de idade e com HLA-Cw6 e de psoríase tipo II aquela com início após os 40 anos de idade e sem associação com HLA-Cw6. Porém, nem todos pacientes se enquadram nestas classificações e não há evidências de que exista comportamento distinto frente às terapêuticas entre um subtipo e outro.

Aproximadamente 2% da população dos Estados Unidos da América (EUA), com aproximadamente 150.000 novos casos a cada ano, e da população europeia têm psoríase, com os maiores índices ocorrendo na Dinamarca (2,9%), e nas Ilhas Faeroe (2,8%). É doença menos comum em orientais, esquimós e algumas tribos de índios norte-americanos e sul-americanos e africanos negros, o que explica que entre afro-americanos a incidência seja de 1,3% contra 2,5% entre os americanos brancos.

Dados de região específica dos EUA (Olmsted - Minnesota) mostram incidência de 62,3 casos/100.000 habitantes adultos maiores de 18 anos de idade e apresentando dinâmica de aumento no número de casos em décadas subsequentes. Na mesma região a incidência de psoríase artropática foi de 6,25% em 1.056 pacientes acompanhados por 10 anos, distinto dos 20,6% observados em 1.511 pacientes na Alemanha. (FARBER et al., 1968; HENSELER & CHRISTOPHERS, 1985; ELDER et al., 1994; KRUEGER & DUVIC, 1994; ARRUDA et al., 2001; SABAT et al. 2007; ICEN et al. 2009; REICH et al. 2009).

4. Etiologia

Os fatores que causam a psoríase bem como as interações entre eles não são completamente conhecidos, porém pode-se relacionar:

4.1. Fatores Genéticos

A predisposição genética está envolvida no desencadeamento da psoríase. Os dados que embasam esta hipótese são:

- (i) Elevada incidência familiar da doença (36%); incidência na prole quando um dos pais (14%) ou ambos são doentes (41%) e (8%) se há familiar acometido;
- (ii) Grau de concordância entre pares de gêmeos monozigóticos de 70% quando comparada com a concordância em gêmeos dizigóticos (23 a 30%);
- (iii) Associação com antígenos de histocompatibilidade: HLA-Cw6, B13, B17, B37, DR7 (psoríase de início precoce), e B27, Cw2 e B17 (psoríase de início tardio). (RAHMAN & ELDER, 2005)

Nos EUA indivíduos caucasoides que possuem HLA-Cw6 apresentam risco 13 vezes maior de desenvolverem psoríase e, em japoneses, o risco é 25 vezes maior. O HLA-Cw6 está expresso em 90% dos pacientes com psoríase de início precoce, antes dos 40 anos de idade e em 50% daqueles com psoríase de início após os 40 anos de idade (CHRISTOPHERS, 2001; RAHMAN & ELDER, 2005; SCHON & BOEHNCKE, 2005).

A associação da psoríase com antígenos de histocompatibilidade fica ainda mais clara com a descoberta do PSORS1, gene localizado no cromossomo 6 (6p21) e identificado em muitos casos de psoríase. Neste cromossomo está localizada a maioria dos genes do complexo principal de histocompatibilidade e outros genes desta região estão associados a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, artrite reativa (doença de Reiter), diabetes e colites (BOWCOCK & KRUEGER, 2005; LANGLEY et al., 2005).

Na psoríase pustulosa e acrodermatite contínua de Hallopeau o antígeno de histocompatibilidade associado é o HLA-B27, em associação com a espondiloartrite psoriática. Na psoríase pustulosa restrita às palmas e solas não se observou associação com o HLA-B27. Na psoríase gutata da criança a associação é com o HLA-B13 e HLA-B17, o mesmo observado em associação com a psoríase eritrodérmica (van de KERKHOF & SCHALKWIJK, 2008).

Outros genes também já foram associados à suscetibilidade à psoríase como alguns locos gênicos na parte distal do cromossomo 17. Nesta localização encontram-se os genes responsáveis pelos processos de regulação imune,

observação que fez com que diferentes autores sugerissem a possibilidade de alteração genética primária na psoríase (ELDER et al., 2001).

Estudos genômicos a partir de famílias com múltiplos afetados revelaram possíveis locos de susceptibilidade para psoríase denominados: PSORS 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7; localizados nos cromossomos 6p, 17q, 4q, 1q, 3q, 19p e 1p respectivamente, sendo o tipo 1 o loco de maior suscetibilidade, estando associado a 50% dos casos de psoríase (ELDER et al., 2001; VALDIMARSSON, 2007).

4.2. Traumas

Traumas cutâneos podem determinar a exacerbação da doença pré-existente, através do aparecimento de nova lesão no local do trauma prévio, o que se denomina fenômeno isomórfico de Koebner e é verificado em 25 a 76% dos pacientes (CHANG et al., 1992; van de KERKHOF & SCHALKWIJK, 2008).

Um paciente “Koebner-negativo” pode se tornar “Koebner-positivo”. Não apenas o trauma mecânico pode desencadear a lesão cutânea, mas também a exposição solar intensa, farmacodermias agudas e reações exantemáticas virais. O tempo entre o trauma desencadeante e o aparecimento de lesões é em torno de duas a seis semanas (van de KERKHOF & SCHALKWIJK, 2008).

4.3. Infecção por *Streptococcus* spp.

Infecção por estreptococos pode preceder a primeira manifestação de psoríase. Assim como exacerbações clínicas podem se seguir a processos infecciosos da amígdala por estes mesmos agentes. Postula-se que o surto agudo da psoríase gutata, especialmente em crianças e adolescentes, possa ser consequente à exposição a superantígenos estreptocócicos. Por outro lado, antibioticoterapia ou tonsilectomia raramente melhoram o curso da psoríase (TRAVERS et al., 1999; OWEN et al., 2001; GUDJONSSON et al., 2003; WILSON et al., 2003).

4.4. Infecção pelo HIV

A incidência de psoríase não está aumentada em pacientes infectados pelo HIV. Embora possa se manifestar em qualquer estágio da infecção a gravidade da doença é maior quando incidente em paciente com a síndrome da imunodeficiência adquirida já manifesta. O quadro clínico pode ser intensamente inflamatório, exsudativo, estar associado com importante distrofia ungueal, artrite e artrite reativa. Não é raro que a gravidade aparente e a rápida evolução do quadro sejam os elementos de suspeita de imunodeficiência subjacente e até então oculta. A psoríase associada à infecção pelo HIV é, em geral refratária ao tratamento com tópicos e, fármacos com ação imunossupressora devem ser evitados o que torna a acitretina como aquele de escolha nesses pacientes. Não está bem definido se a terapêutica com antirretrovirais ativos é decisiva na melhoria do quadro e na possível piora se associado à síndrome de reconstituição imune (RIEGER et al., 2008).

4.5. Estresse

O estresse psicológico está relacionado com a piora do quadro de psoríase pré-existente e com o desencadear da doença (GUPTA et al., 1989). A depressão está estatisticamente associada à psoríase, particularmente mulheres com psoríase.

É possível que psoríase, depressão e obesidade atuem de forma recíproca e constituam círculo vicioso negativo sem relação direta tipo causa e efeito (ALTOBELLI et al., 2007).

4.6. Fármacos

Vários fármacos têm sido incriminados como indutores da psoríase, sendo citados: β -bloqueadores, lítio, cloroquina, tetraciclina e interferon. É controverso o papel de anti-inflamatórios não hormonais (ORTONE, 1996; NORRIS et al., 1997). O uso de corticosteroides sistêmicos é contra indicado e sua utilização por erro de diagnóstico ou de forma inadvertida é associada com melhora inicial e posteriormente, quando da sua retirada observa-se recaída do quadro ou piora em relação ao quadro pré-existente e, mesmo, quando sua retirada se dá em curto tempo pode-se observar surto de psoríase pustulosa generalizada.

4.7. Consumo abusivo de álcool, fumo e obesidade.

Estudos nos anos recentes têm demonstrado que: hipertensão arterial sistêmica, consumo abusivo de álcool, cirrose hepática, infarto agudo do miocárdio, tabagismo e obesidade, são mais prevalentes em pacientes de psoríase. As relações de causa e efeito ainda não são totalmente claras. Estudos demonstram que o hábito de fumar é mais frequente em pacientes de psoríase quando comparado com a frequência na população em geral e que há associação entre hábito de fumar e gravidade da psoríase (NALDI et al., 2005; FORTES et al., 2005).

Naldi et al. em 2005, utilizando a metodologia tipo caso-controle encontrou prevalência de psoríase duas vezes maior em associação com pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 30 quando comparada com aqueles com IMC < 26. Há evidências que associam background genético à gravidade da psoríase e obesidade (MURRAY et al., 2008). Estudo tipo coorte que acompanha mulheres enfermeiras nos EUA, com entrada no estudo aos 18 anos de idade, mostrou que ganho de peso com aumento de circunferência abdominal associaram-se significativamente com risco de desenvolver psoríase e que, aqueles que se mantiveram com IMC < 21 associaram-se ao menor risco de desenvolver psoríase (SETTY et al., 2007)

5. Características e Formas Clínicas

A doença apresenta largo espectro de manifestações clínicas.

5.1. Psoríase em placas

As lesões mais típicas e que caracterizam a psoríase vulgar ou psoríase clássica ou psoríase em placas, consistem de lesões infiltradas, bem delimitadas, resultantes de única lesão que aumenta de diâmetro, ou formadas pela confluência de várias lesões menores. A coloração das lesões é de rosa a salmão, recobertas por escamas frouxamente aderentes que, normalmente, apresentam coloração branco-prateada.

As lesões geralmente são assintomáticas e apresentam distribuição bilateral relativamente simétrica nas faces de extensão dos membros. As localizações mais frequentes são o couro cabeludo, os cotovelos, tronco, região lombossacra, joelhos,

sulco interglúteo e em áreas de trauma e cicatrizes (fenômeno de Koebner). As placas podem adquirir aspecto anular (psoríase anular), circinado (psoríase girata) e linear (psoríase linear) (CHRISTOPHERS & KIENE, 1995; ARRUDA et al., 2001; SAMPAIO & RIVITTI, 2008).

5.2. Psoríase em gotas (*gutata*)

A psoríase em gotas é caracterizada por numerosas lesões pequenas cujo diâmetro varia de 0,5 a 1,5 cm, pouco descamativas e que surgem de modo eruptivo principalmente no tronco e extremidades proximais dos membros. No cômputo das psoríases sua frequência não ultrapassa os 5% dos casos, mas acomete preferencialmente crianças e adultos jovens após quadros infecciosos, no geral amidalites por *Streptococcus* spp. Nesses casos o prognóstico pode ser excelente com resolução em semanas ou meses, essa evolução benigna não se observa em adultos (CHRISTOPHERS & KIENE, 1995; ARRUDA et al., 2001; van de KERKHOFF & SCHALKWIJK, 2008).

5.3. Psoríase eritrodérmica

A psoríase eritrodérmica se caracteriza pela substituição da lesão típica por eritema generalizado e descamação fina acometendo mais de 75% da superfície corporal. O início pode ser evolução gradual como evolução de lesões em placas múltiplas em paciente com tratamentos inadequados, ou evoluir de forma aguda como consequência de retirada de corticoesteroides utilizados, erradamente, por via sistêmica. O quadro clínico de psoríase eritrodérmica é de diagnóstico diferencial mais difícil o que pode ser sugerido pela história clínica de lesões em placa precedendo o quadro, fato de haver comprometimento associado das unhas e, por poupar a face. O diagnóstico diferencial da psoríase eritrodérmica se faz com outras doenças que podem acarretar eritrodermia como: pitíriase rubra pilar, farmacodermias, eczemas crônicos e síndrome de Sézary. (PRYSTOWSKY & COHEN, 1995; SAMPAIO & RIVITTI, 2008).

5.4. Psoríase pustulosa

Caracteriza-se pela presença de pústulas estéreis, inflamação e eritema. Baseados no estudo de 104 pacientes, Baker & Ryan (1968), propuseram subdividir a forma generalizada em quatro subtipos:

- (i) Generalizada (von Zumbusch), comprometendo generalizadamente grandes áreas, iniciando-se de forma abrupta e com pústulas em base eritematosa associada a febre e alteração no quadro geral, e com evolução de cada lesão individual de forma centrífuga.
- (ii) Anular, caracterizada por lesões individualizadas, com eritema, descamação e pústulas na periferia das lesões que assumem aspecto anular.
- (iii) Exantemática, que é quadro agudo, com múltiplas pequenas pústulas sobre quadro intensamente eritematoso e edematoso. O diagnóstico diferencial dessa forma clínica é particularmente difícil com a pustulose generalizada aguda e exantemática (AGEP). Nem sempre a história clínica fornece elementos suficientes para a distinção diagnóstica.
- (iv) Localizada, corresponde ao aparecimento de pústulas sobre lesões pré-existentes em fase de intensa atividade inflamatória seguindo-se, por exemplo, à tratamento irritativo com coaltar (LYONS, 1987; ZELICKSON & MULLER, 1991; van de KERKHOF & SCHALKWIJK, 2008).

A psoríase pustulosa localizada de palmas e plantas corresponde à presença de pústulas estéreis acompanhadas de máculas puntiformes de cor marrom formadas em locais de reabsorção de pústulas mais antigas. As lesões palmo-plantares costumam ser a única localização desse tipo de psoríase, mas alguns pacientes apresentam lesões clássicas em outras localizações (ERIKSSON et al., 1998). A pustulose palmo-plantar pode estar associada à síndrome SAPHO, acrônimo resultante da associação, pelas iniciais na língua inglesa, das enfermidades: *synovitis*, *acne*, *pustulosis*, *hyperostosis* e *osteitis* (van de KERKHOF & SCHALKWIJK, 2008).

A acrodermatite pustulosa de Hallopeau é variante rara da psoríase pustulosa. As lesões estão presentes na porção distal dos dedos das mãos e pés. As lesões com frequência acometem a região abaixo da lâmina ungueal e

progressivamente pode destruí-la. São extremamente resistentes à terapêutica. As lesões costumam ser a única manifestação de psoríase, mas podem ocorrer lesões á distância (van de KERKHOF & SCHALKWIJK, 2008).

5.5. Psoríase do couro cabeludo

O couro cabeludo é frequentemente acometido. As lesões em geral são formadas por placas bem delimitadas, mas com a cronicidade do quadro evolui para placas confluentes e descamação intensa. Característica da psoríase do couro cabeludo é que as lesões podem ultrapassar a linha de inserção do cabelo, mas a pele da face normalmente é poupada. Itens com a presença de placa bem definida e presença de lesões além da linha de inserção dos cabelos auxiliam no diagnóstico diferencial com a dermatite seborreica. A biópsia e exame anatomopatológico dificilmente permitirão a distinção entre ambas, pois apresentam alterações morfológicas superponíveis. A coexistência de ambas as enfermidades não é impossível.

5.6. Psoríase das flexuras (invertida)

A localização da psoríase nas áreas de dobras pode vir de forma isolada ou associada a lesões clássicas à distância. Quando isoladas nem sempre o diagnóstico é simples. As lesões são pouco ou nada descamativas, podem ser úmidas e não raro há fissura na linha que acompanha o eixo maior da lesão. As dobras mais frequentemente acometidas são as axilares, inguino-crurais, interglútea e submamárias. Sugere-se que infecções daquelas áreas por *Candida* spp ou por bactérias pode ser o desencadeante da lesão flexural da psoríase. Essa variante clínica oferece considerável dificuldade ao tratamento tópico.

5.7. Psoríase articular

Artrite psoriática é classificada entre as artropatias espongiloides soronegativas (espondilite anquilosante, artrite associada à doença inflamatória intestinal e doença de Reiter) que se caracterizam por ausência de fator reumatoide, e prevalência do antígeno HLA-B27. A frequência da psoríase artropática é variável

segundo diferentes estudos, situando-se entre 5 a 30% dos casos (SANDORFI & FREUNDLICH, 1997; SHBEEB et al., 2000; REICH et al., 2009). Há quatro subtipos:

- (i) Monossintomática e assimétrica, que compromete as articulações interfalangianas distais e/ou proximais de mãos e pés e, que é o subtipo mais comum. É o comprometimento dessas articulações que provoca o aspecto dos quirodáctilos, denominado em “salsicha”. Elemento auxiliar de diferenciação com a artrite reumatoide é que na psoríase a articulação metacarpofalangiana é raramente comprometida.
- (ii) A artrite interfalangiiana distal isolada, que é considerada como manifestação clássica da psoríase artropática. Não raramente, há comprometimento ungueal associado e a extremidade distal pode adquirir posição em flexão definitiva.
- (iii) Apresentação artrite reumatoide (AR) símile, que imita a inflamação articular da AR, por seu caráter simétrico, polissintomático, de pequenas articulações das mãos, punhos, cotovelos e tornozelos. Usualmente os pacientes são soros-negativos, mas pequena fração de casos apresenta fator reumatoide positivo e o diagnóstico diferencial torna-se muito difícil.
- (iv) Artrite mutilante, que é a forma de artrite psoriática mais rara. Os pacientes apresentam curso clínico rapidamente evolutivo, com erosão óssea e destruição da estrutura articular e deformidade permanente.
- (v) Espondilite e sacroileíte, também raras, são confundíveis com a espondilite anquilosante. Os pacientes acometidos por essa forma de psoríase artropática são caracteristicamente HLA-B27 positivos e nesses pacientes a frequência de doença inflamatória intestinal associada está aumentada (van de KERKHOF & SCHALKWIJK, 2008; COHEN et al., 2009).

5.8. Psoríase ungueal

Na literatura, a frequência do comprometimento ungueal é amplamente variável, de 10 a 80% dos casos. Tal variabilidade correlaciona-se com o tipo de psoríase analisada, sendo mais frequente nos pacientes com quadro mais grave e longo tempo de história. As unhas das mãos são as mais frequentemente

comprometidas que as unhas dos pés.

As alterações morfológicas são consequentes ao comprometimento da matriz ungueal e do leito ungueal. As lesões de matriz são distintas segundo a porção acometida. Quando há lesão de toda a matriz a unha vai se apresentar com aspecto de unha opaca e descolada do leito. Lesões em atividade inflamatória do leito ungueal determinam lesões ungueais em “gota de óleo”

A hiperkeratose subungueal que é achado frequente corresponde à hiperparakeratose da epiderme do leito ungueal. Tentativas de remoção das escamas e da hiperkeratose subungueal acabam por promover mais hiperkeratose e onicólise, provavelmente por efeito isomórfico de Koebner.

6. Diagnóstico Clínico

O diagnóstico da psoríase clássica em geral é fácil e baseia-se em elementos macromorfológicos que na maioria das vezes são típicos como o eritema, a infiltração e a escama e na história clínica de lesões recorrentes ao longo de muitos anos. Ocasionalmente, nas manifestações mais graves, agudas ou nas formas menos comuns da doença há necessidade de biopsia e análise histopatológica para confirmação.

7. Alterações Histológicas

As alterações histopatológicas na placa de psoríase são bem características e afetam todas as camadas da pele. Na derme papilar ocorrem proliferação e dilatação de pequenos vasos, edema e infiltrado perivascular predominantemente linfocitário, mas não é raro haver neutrófilos presentes no infiltrado.

Na camada basal ocorre aumento de mitoses de queratinócitos. A camada espinhosa apresenta-se regularmente alongada (acantose), com discreto edema entre as células (espongiose) e, algumas vezes, há marcada exocitose de neutrófilos que se agregam na porção superior da camada espinhosa formando pequenas agregados denominadas de “pústulas espongiformes de Kogoj”. Há diminuição ou mesmo ausência da camada granulosa. Ocorrem aumento e retenção dos núcleos no extrato córneo (hiperparakeratose) muitas vezes com a infiltração e acúmulo de neutrófilos formando os denominados “microabscessos de Munro” (ELDER et al.,

2005; SCHÖN & BOEHNCKE, 2005; BRINSTER, 2008; SAMPAIO & RIVITTI, 2008).

Na psoríase, o ciclo germinativo epidérmico está comprometido, com aumento das células em proliferação, marcado encurtamento do tempo de reposição celular na epiderme da lesão psoriática. Na epiderme normal a célula basal se divide uma vez a cada 13 dias e permanece a maior parte do tempo na fase G1 do ciclo celular. A maturação e o destacamento de um novo queratinócito na pele normal, demora de 26 a 28 dias. Diferentemente, na placa psoriática, o ciclo celular de um queratinócito é encurtado para um dia e meio e a maturação e fase de destacamento para quatro dias. O encurtamento no tempo de maturação está associado a distúrbio na fase final da diferenciação do queratinócito. De fato, há redução de queratina K1 e K10 necessárias para a diferenciação terminal destas células. (BERNARD et al., 1988; SABAT et al., 2007; SAMPAIO & RIVITTI, 2008).

Alguns marcadores específicos para a camada granulosa na pele normal como involucrina e transglutaminase são expressos na camada espinhosa da lesão de psoríase enquanto outros marcadores como filagrina estão ausentes ou encontrados nas escamas paraceratóticas resultando em redução ou ausência da camada granulosa na lesão de psoríase (BERNARD et al., 1988; SABAT et al., 2007).

A expressão de proteínas como a corneodesmosina normalmente presente na camada córnea está significativamente aumentada na lesão e sendo inclusive detectada na camada espinhosa (ALLEN et al., 2001).

O aumento do número e dilatação dos vasos na derme papilar provavelmente depende da produção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e angioproteína 2. Além de mitógeno, o VEGF também provoca aumento de permeabilidade microvascular o que contribui para o edema presente da derme. A epiderme hiperplásica na psoríase expressa grandes quantidades de VEGF, bem como, há aumento da expressão de receptores para este fator nas células endoteliais da microvasculatura da derme papilar (DETMAR et al., 1994; SABAT et al., 2007).

8. Diagnóstico Histopatológico

De todas as alterações apresentadas somente a presença das pústulas espongiformes de Kogoj e os microabscessos de Munro permitem o diagnóstico

histopatológico preciso de psoríase uma vez que algumas outras doenças apresentam aspecto psoriasiforme como a dermatite seborreica, a pitíriase rubra pilar, a parapsoríase e a micose fungoide em seu estágio inicial pré micose fungoide em placa (ELDER et al., 2005).

9. Imunopatogênese

A imunopatogênese da psoríase até a década de 80 favorecia o conceito de ser o queratinócito a célula ou o alvo primordial do distúrbio imunológico. Contudo, na última década, várias evidências indicam que células T ativadas são responsáveis pela iniciação e persistência da psoríase entre as quais se ressaltam:

- (i) Sucesso terapêutico com o uso de substâncias imunomoduladoras, como por exemplo, com a primeira delas, ciclosporina A em 1979 (MUELLER & HERRMANN, 1979); e melhora clínica dermatológica acentuada com o uso de anticorpos anti-CD4 e tratamento experimental com toxina de origem do bacilo da difteria com propriedade antilinfocitária (NICOLAS et al., 1991).
- (ii) Cura de paciente submetido a transplante de medula óssea de doador não portador de psoríase e, o contrário, desenvolvimento de psoríase em paciente receptor de transplante de medula óssea de doador portador de psoríase (MUELLER & HERRMANN, 1979; EEDY et al., 1990; NICOLAS et al., 1991; PRINZ et al., 1991; GOTTLIEB et al., 1995; BARKER, 1998; OZAWA & AIBA, 2004).

Portanto, se consolida o modelo etiopatogênico para a psoríase que se constituiria das seguintes etapas, proposta por SABAT et al. (2007), em:

- I. Fase de sensibilização, em que células dendríticas apresentadoras de antígenos estimulariam os clones de linfócitos T efetores e de memória.
 - II. Fase silenciosa com ausência de alterações cutâneas e interações imunitárias.
 - III. Fase efetora, subdividida em: infiltração cutânea por células linfocitárias T e outras células com função imune, ativação e proliferação de células imunes na pele e resposta proliferativa e ativação de queratinócitos.
-

As citocinas e sinais de transdução e seus respectivos receptores que fazem parte da sequência de fenômenos acima alinhavados, tem sido identificados e estudados, bem como, as células que os produzem.

A expressão de citocinas de padrão TH1 (IFN- γ e IL-2) foi detectada em lesões de pele e no sangue de pacientes com psoríase em níveis mais elevados em relação a IL-4 e IL-10, sugerindo que a doença é caracterizada por aumento sistêmico de citocinas TH1 e de citocinas pró-inflamatórias evidenciando o desequilíbrio entre as populações de células T (SCHLAACK et al., 1994; AUSTIN et al., 1999; SZEGEDI et al., 2003). De fato, o padrão de resposta TH2, caracterizado pela produção de IL-4 e IL-10, está associado ao controle da doença, inclusive a IL-4 tem sido usada para o tratamento da psoríase (GHORESCHI et al., 2003; ZALEWSKA et al., 2004).

Outras citocinas como IL-22 e IL-17A estão aumentadas na lesão psoriática indicando a participação de células TH17, outra população efetora de linfócitos CD4⁺ (KUNZ et al., 2006; LIANG et al., 2006; TEUNISSEN et al., 1998; WOLK et al., 2006). A geração destes padrões efetores depende de moléculas acessórias (correceptores) e citocinas produzidas por células apresentadoras de antígenos especialmente células dendríticas e macrófagos. Assim, a presença de IL-12 estimula a formação de TH1 que produz inicialmente IFN- γ , IL-22, IL-26, GM-CSF e TNF- α (BONECCHI et al., 1998; LEE et al., 2004; HARRINGTON et al., 2005, PARK et al., 2005).

A presença de IL-6 e TGF- β aumentam a expressão de receptor para IL-23 e estes fatores, associados a IL-23, induzem o desenvolvimento de TH17, caracterizada pela produção de IL-17 e IL-22, correspondendo ao eixo IL-23/TH17 na patogênese da psoríase. Evidências sobre o papel da IL-23, IL-23R e linhagem TH17 é muito recente. A IL-23 foi descoberta em 2000 como membro da família da interleucina IL-6, designada com IL-23p19 sem propriedade biológica, mas quando combinada com a subunidade IL-12p40 forma nova citocina ativa e denominada IL-23 (OPPMANN et al., 2000). É secretada por monócitos, macrófagos, células dendríticas (DC), linfócitos T e B e células endoteliais. A IL-23R se expressa em linfócitos T de memória, células NK, monócitos e DC. Desde sua descoberta tem sido associada à patogênese de doenças autoimunes incluindo doença de Crohn, artrite reumatoide e esclerose múltipla. A IL-23 é capaz de induzir hiperplasia da

epiderme, acantose, hiperparaceratose e ortoceratose (CHAN et al., 2006). Na lesão cutânea de psoríase observou-se expressão aumentada de mRNA indutor de IL-23p19 e IL-12p40 quando comparada com pele normal do mesmo paciente. A IL-23p19 foi detectada principalmente na derme papilar e fortemente expressa por monócitos e DC, demonstrando que a produção de IL-23 ocorre no tecido em atividade inflamatória e é mediada por células residentes ou células imunes recrutadas, por DC e, possivelmente, por queratinócitos (DI CESARE et al., 2009).

Consistente com o papel da linhagem TH17 em doenças inflamatórias há crescente rol de evidências quanto ao papel da TH17 e citocinas TH17-dependentes na psoríase. Há níveis aumentados de mRNA indutor de IL-17 na lesão de psoríase comparada à pele normal. A IL-17 é capaz de promover a produção de IL-6, IL-8, GM-CSF, ICAM-1 em queratinócitos em sinergia com IFN- γ (KOGA et al., 2008) e DC isoladas da lesão de psoríase são capazes de induzir a produção de IL-17A em cultura de linfócitos T (ZABA et al., 2009). De forma distinta de outras doenças autoimunes relacionadas à linhagem TH17, como a artrite reumatoide, o lupus eritematoso sistêmico e a esclerose múltipla, não há níveis aumentados de IL-17A na circulação, a sugerir que a produção de IL-17A se dá na lesão de psoríase infiltrada por células TH17. Esses dados estão de acordo com as observações de que tratamento com ciclosporina ou fármacos anti-TNF- α reduzem os níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como IFN- γ , IL-17A, IL-23p19 e CCL20, na lesão cutânea, mas não na circulação (LOWES et al., 2008; HAIDER et al., 2008). Outra citocina chave na psoríase e produzida por células TH17 é a IL-22, que está aumentada em pele de modelos animais de experimentação em psoríase.

A IL-22 atua *in vitro* em sinergismo com a IL-17A na ampliação da capacidade de queratinócitos expressar peptídeos antimicrobianos (WILSON et al., 2007). E, o mRNA indutor de IL-22 está aumentado em lesões de psoríase comparado com a pele normal (BONIFACE et al., 2007). Esses dados sugerem que IL-22 e IL-17A são mediadores chave na indução de inflamação cutânea contribuindo para a patogênese da psoríase.

Em resumo, conceitualmente, pode-se dizer que o eixo IL-23 e TH17 se integra ao já conhecido papel de células TH1 e Tc1 nos eventos inflamatórios que resultam na psoríase e passam a ser também alvo de estratégias terapêuticas com imunobiológicos específicos.

A hiperproliferação de queratinócitos, infiltração de linfócitos T, polimorfonucleares e macrófagos que se observa na lesão psoriática se devem, basicamente, à produção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T (IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8, IL-17A, IL-22), macrófagos/dendríticas (TNF- α , IL-6, IL-23) e queratinócitos (IL-1, IL-6, IL-8, IL-20, TNF- α e TGF- α) e à perda da capacidade do queratinócito de responder a citocinas supressoras (TGF- β e IL-10) mantendo as células permanentemente ativadas (ARRUDA et al., 2001; SABAT et al., 2007; SAMPAIO & RIVITTI, 2008; DI CASARE et al., 2009).

Citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-8 e TNF- α foram detectadas em monócitos de pacientes com psoríase demonstrando a ativação sistêmica dessas células nesses pacientes. Expressão elevada de IL-8 em neutrófilos presentes nos infiltrados inflamatórios das biópsias de pele de pacientes fez com que os pesquisadores concluíssem que esta citocina é responsável pela formação de microabscessos de Munro, observação clássica da variante pustulosa na psoríase (OKUBO & KOGA, 1998; DUAN et al., 2001).

A ativação de queratinócitos se deve, inicialmente, à estimulação por IFN- γ e IL-22 e posteriormente por TNF- α , IL-6, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20 e ainda IL-22, e mesmo por mediadores produzidos por queratinócitos como TGF- α , fator de crescimento neural (NGF) e fator de crescimento de queratinócitos (KGF). A ativação de queratinócitos leva a proliferação acentuada das células, aumentada em cerca de 50 vezes com redução de seu ciclo celular de 26-28 dias para cinco dias e alteração na sua maturação, resultando na perda da camada granulosa, espessamento da epiderme (acantose) e permanência de núcleos na camada córnea (paraceratose), alterações visualizáveis histologicamente e percebidas clinicamente (HANCOCK et al., 1988; SABAT et al. 2007).

A ativação de respostas imunológicas linfócitos T-dependentes requerem três sinais: captação de antígeno por uma célula apresentadora de antígenos madura, expressão do peptídeo antigênico associado a uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade de classe II juntamente com outras moléculas acessórias (correceptores) e produção de citocinas que estimulem linfócitos TH virgens (*naïve cells*). A questão crucial e ainda pouco entendida sobre a psoríase diz respeito ao(s) antígeno(s) desencadeante(s) da reação imunológica que culmina na destruição tecidual.

A proteína M estreptocócica é fator de virulência frequentemente expressa por estreptococos β -hemolíticos do grupo A, C e G. Este fator caracteriza-se por sequência de aminoácidos homóloga a sequência presente em queratinas da epiderme humana, especificamente as queratinas 16 e 17 que não são expressas na epiderme da pele normal, mas que estão presentes na epiderme da lesão psoriática. A semelhança entre os epítomos da proteína M e da queratina 17 poderia acarretar reação cruzada de células T contra estas proteínas. Portanto, hipóteses que imputam ao estreptococo fator desencadeante da psoríase encontram substrato em tais observações (McFADDEM et al., 1991; LEIGH et al., 1995; PRINZ, 2004).

Outro possível mecanismo seria a participação de superantígenos bacterianos produzidos por estreptococos β -hemolítico do grupo A e *Staphylococcus aureus* que induziriam ativação inespecífica nas células imunes na pele, pois são capazes de promoverem ligação da molécula do complexo principal de histocompatibilidade de classe II na superfície do queratinócito com a região V β do receptor de antígeno de células TH (CHANG et al., 1994; LEUNG et al., 1995; ORTONE, 1996; TRAVERS et al., 1999).

10. Avaliação Clínica

A avaliação clínica é parâmetro essencial na indicação da terapêutica a ser instituída, avaliação dos resultados terapêuticos obtidos e formulação de prognóstico. É possível que a maioria dos médicos dermatologistas pratique uma estimativa clínica de gravidade de caso e de resposta terapêutica obtida segundo critérios muito pessoais, não estruturados e atendendo a escala de valor da melhora, estabilidade ou piora, avaliação para a qual também contribui as informações prestadas pelo paciente.

Através de inquérito realizado na Espanha com 634 dermatologistas, pode-se constatar que apenas 7% destes especialistas utilizavam escala estruturada de análise de intensidade ou gravidade clínica e 2% agregavam a essa avaliação inquérito sobre qualidade de vida, como parâmetros de decisão clínica (RIBERA et al., 2005). Há provável entendimento por parte de dermatologistas que a análise estruturada de comprometimento clínico e determinação de gravidade apenas é necessária quando destinada a atender protocolos de estudos clínicos ou

acadêmicos. É de se esperar que na atualidade, face ao emprego de determinados medicamentos que por seu alto custo ou perfil de segurança, se deva exigir do dermatologista decisões embasadas em critérios mais bem estruturados e que o acompanhamento leve em conta critérios de avaliação de resposta terapêutica igualmente mais objetivos.

Para atender, primariamente, a necessidade de parâmetros de análise clínica mais bem estruturada quando de ensaios clínicos, alguns índices foram desenvolvidos:

O índice de intensidade e gravidade da psoríase, da sigla em Inglês PASI (*psoriasis algorithm severity index*) utiliza como parâmetros a intensidade das manifestações clínicas mais marcantes, como o eritema a infiltração e a descamação e a área topográfica comprometida pela enfermidade. Desde sua proposição, tem se constituído no índice padrão, em que pese suas limitações (FREDRIKSSON & PETTERSSON, 1978).

Com a utilização do PASI, informações de registros clínicos relativos a mesmo paciente em períodos distintos podem ser obtidos e daí pode-se calcular percentual de melhora. A instituição pela agência *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América, dos parâmetros PASI 75 e PASI 50 para avaliação de resultados quando de ensaios clínicos resulta da aceitação e do reconhecimento da validade desse princípio.

Os valores do PASI variam de 0 a 72 e é muito utilizado como parâmetro de gravidade da psoríase crônica em placas. Na maioria das publicações de ensaios clínicos com fármacos imunobiológicos se define o PASI superior a 12, como critério para rotular o quadro de psoríase como moderado a grave. Alguns autores, como Schimitt & Wozel (2005), utilizam o critério de PASI moderado aquele com valor entre 7 a 12 e grave aqueles com PASI maior que 12.

Finlay (2005), especificamente, baseado nas limitações que o método PASI e que a avaliação da superfície corporal apresentam, e da importância dos sintomas e das limitações que enfermidade impõe sobre o trabalho e o lazer sobre o paciente, opta por utilizar como critério de gravidade a denominada “regra dos 10” (*rule of ten*), qual seja, considera como psoríase grave quando da presença de um dos parâmetros seguintes: ou PASI maior que 10; ou BSA (*body surface area*) maior 10 ou DLQI (*dermatology life quality index*) maior que 10.

Na opinião de alguns autores o PASI subestima a gravidade clínica da doença (ASHCROFT et al., 1999; KRUEGER et al., 2000; JACOBSON & KIMBALL, 2004).

Apesar da controvérsia e da existência de propostas alternativas, como a sugerida por Jacobson & Kimball (2004), denominada PEASI (*psoriasis exact área and severity index*), que emprega o valor de percentagem de superfície corporal afetada em cada zona corporal, sem transformá-la em escala de 0 a 6 como no PASI, e que terá valores entre 0 a 1200; ou a proposta por Feldman et al. (1996), denominada SAPASI (*self administered psoriasis área and severity index*), onde o paciente autoaplica os valores e identifica os percentuais de área acometida, o PASI é o índice de gravidade de doença mais comumente usado nos experimentos clínicos (PUIG, 2007; REICH & GRIFFITHS, 2008).

Em relação ao postulado por Finlay em 2005, há que se reconhecer que a psoríase causa limitação funcional e repercute negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas relacionados à psoríase como prurido, eritema e descamação comprometem as atividades cotidianas e o relacionamento social dos pacientes (RAPP et al., 1999; REICH & GRIFFITHS, 2008).

A aparência da pele pode causar angústia, preocupação e constrangimento o que pode levar o paciente a restringir suas atividades sociais, recreativas e produtivas. A psoríase pode influenciar negativamente nos relacionamentos afetivos e sexuais (McKENNA et al., 2003). O aspecto econômico também é fonte de preocupação para os pacientes seja diretamente, pelo custo do tratamento, ou indiretamente pela perda de produtividade e afastamento para consultas e tratamento (MARTINS & ARRUDA, 2004).

Vários questionários foram desenvolvidos para avaliar as limitações impostas ao paciente pela doença ou tratamento. O DLQI é um questionário usado para este fim e objetiva avaliar a relevância de questões relacionadas aos sintomas, atividades diárias, lazer, trabalho/escola, relações pessoais e tratamento (FINLAY & KHAN, 1994).

Na maioria dos trabalhos, o questionário é respondido pelo próprio paciente e é um instrumento sensível para verificar a eficácia de tratamentos. Invariavelmente, os escores do DLQI estão significativamente associados ao PASI: à medida que diminuem os valores do PASI durante o tratamento os valores do DLQI também diminuem. Atualmente, os parâmetros de qualidade de vida são considerados

essenciais para a definição da gravidade da doença e do tratamento a indicar (FINLAY, 2005; SMITH et al., 2005; REICH et al., 2006; REICH & GRIFFITHS, 2008; REVICKI et al., 2008).

Em resumo, se reconhece que a avaliação da gravidade da doença (PASI) e das dificuldades que a enfermidade impõe aos seus portadores (DLQI) como elementos essenciais para dar respaldo à necessidade de medicações sistêmicas, bem como, são parâmetros para o acompanhamento do tratamento e ajuste de doses.

11. Tratamento

Os tratamentos disponíveis para psoríase devem ser prescritos levando-se em consideração a forma clínica, a localização das lesões, a gravidade da doença e as necessidades e limitações do paciente.

A abordagem terapêutica inclui os tratamentos tópicos, sistêmicos, fototerápicos ou combinações entre eles. De qualquer forma, devido à cronicidade da doença e taquifilaxia, sistemas rotativos de medicamentos devem ser estabelecidos.

Os cremes umectantes ou hidratantes devem ser incluídos em qualquer esquema terapêutico, inclusive nos períodos assintomáticos. Nas formas leves da doença a opção é o tratamento tópico com queratolíticos, corticoides, coaltar, vitamina D (calcipotriol e calcitriol) ou associação entre eles.

Os queratolíticos como o ácido salicílico entram na composição de loções e cremes normalmente associados a corticosteroides. Estes últimos têm sido a terapia tópica mais utilizada apesar de efeitos colaterais possíveis e que são importantes e a ocorrência de taquifilaxia.

Os corticosteroides podem ser veiculados em loções, principalmente para o couro cabeludo, cremes, para as placas bem delimitadas na pele ou mesmo injetável para aplicação intralesional. A potência, a área e o tempo de utilização destes fármacos determinam sua eficácia e também seus efeitos colaterais locais, sobretudo atrofia dermoepidérmica, púrpura, telangiectasias e a formação de estrias. Os esteroides tópicos frequentemente perdem seu efeito antipsoriático (taquifilaxia) exigindo a administração de análogos mais potentes, o que aumenta a probabilidade de efeitos colaterais.

O coaltar tem ação moderada na psoríase quando utilizado isoladamente. No entanto, aumentam a eficácia da fototerapia por raios UVB. O mecanismo de ação do coaltar não é completamente compreendido, mas é possível que tenha ação antimitótica suprimindo a síntese de DNA epidérmico.

A vitamina D atua na psoríase tanto inibindo a proliferação de linfócitos quanto aumentando sua diferenciação alterando a resposta imune promovendo elevação de IL-10 e redução dos níveis de IL-8 nas lesões. O calcipotriol e o calcitriol são análogos sintéticos da vitamina D₃ são tão eficazes como os corticosteroides do grupo III. O calcipotriol causa irritação cutânea em 25% dos pacientes este efeito é minimizado quando se utiliza o calcitriol.

Os tratamentos sistêmicos são indicados para as formas agudas e moderadas a grave da psoríase ou quando os tratamentos locais não são suficientes para estabilizar as lesões.

Das medicações utilizadas no tratamento do paciente com psoríase, o metotrexato (MTX) surge como opção de baixo custo e tem sido usado desde a década de 70 com histórico de bons resultados. É indicado para tratar as formas moderadas e graves da doença e é praticamente o único medicamento, não imunobiológico, utilizado para tratar as formas artropáticas. Também é indicado para pacientes que não respondem a terapia tópica ou outras terapias sistêmicas como PUVA e retinoides.

O MTX é inibidor específico da diidrofolato redutase que converte o ácido fólico em tetraidrofolato (forma ativa) que atua como doador de carbono para a síntese de timidina. A inibição da enzima reduz a síntese de DNA (na fase S). Há evidências de que inibe a proliferação e regule a expressão das moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1 o que diminuiria a infiltração leucocitária e consequentemente o processo inflamatório, ou seja, exercendo papel anti-inflamatório e imunomodulador. (ARRUDA et al., 2001; YAMASAKI et al., 2003). Os mecanismos pelos quais MTX inibe as alterações do ciclo germinativo dos queratinócitos não são completamente compreendidos.

A biotransformação do MTX é hepática e sua excreção é renal, deste modo o medicamento é contraindicado, de forma relativa, para pacientes com anormalidades hepáticas e renais, etilismo, anemia, homens e mulheres em idade fértil e pacientes em tratamento com anti-inflamatórios não hormonais. É contraindicado de forma

absoluta para pacientes em vigência de quadros infecciosos em atividade mulheres grávidas ou que estejam amamentando e pacientes em insuficiência renal (ROENIGK et al., 1998). Desta forma, a avaliação pré-tratamento deve considerar, além da recomendação clínica, parâmetros laboratoriais como o hemograma completo; raios-X do tórax; provas de função hepática e renal, incluindo sorologia para hepatites B e C. A melhora clínica normalmente ocorre em três semanas após o início do tratamento e o resultado terapêutico se manifesta, em geral, após dois meses de tratamento (MARTINS & ARRUDA, 2004).

Outro fármaco muito útil no tratamento sistêmico da psoríase é a acitretina, fármaco derivado do ácido retinóico. Embora não tenha efeito citotóxico ou imunossupressor, é capaz de controlar eficientemente as lesões. Os mecanismos de ação da acitretina na psoríase não estão completamente elucidados, mas provavelmente exerça ação imunomoduladora e anti-inflamatória.

Acitretina é retinoide sintético de segunda geração e, dada sua natureza lipofílica, liga-se a receptores nucleares alterando a expressão de variedade de genes. Na epiderme, o fármaco reduz a proliferação de queratinócitos e estimula a diferenciação celular; na derme, inibe a migração de neutrófilos para a epiderme e reduz em mais de 50% os linfócitos T CD25 presentes no infiltrado inflamatório (CATHER & MENTER, 2002; GOTTLIEB et al., 1996). É indicada principalmente para as formas pustulosa, eritrodérmica, palmo - plantar e em placa, esta, quando acometer mais de 20% da superfície corporal.

A biotransformação da acitretina é hepática e sua excreção é hepática e renal. Os principais efeitos colaterais estão relacionados aos distúrbios de lipídios e triglicérides e, principalmente, aos seus efeitos teratogênicos. Desta forma, a avaliação pré-tratamento deve considerar, além da recomendação clínica, parâmetros laboratoriais como o hemograma completo; provas de função hepática e renal; perfil lipídico, glicemia, sorologia para hepatite B e C. E, para mulheres em idade fértil é obrigatório o teste de gravidez e a adoção de medidas contraceptivas eficazes bem como, assinar termo de consentimento e receber orientação sobre os efeitos teratogênicos do medicamento (MARTINS & ARRUDA, 2004).

Entre outros tratamentos sistêmicos destaca-se ainda a ciclosporina, a corticoterapia sistêmica, em casos excepcionais, e outros imunossupressores.

A fototerapia natural ou artificial é largamente utilizada no tratamento da psoríase e a ação terapêutica envolve a indução de efeitos imunomoduladores, inibindo a replicação celular acarretando imunossupressão local e sistêmica. Os raios UVA associados ou não a agentes fotossensibilizantes (fotoquimioterapia ou puvaterapia) e UVB são muito utilizados e devem preceder, na maioria dos pacientes, à indicação do tratamento sistêmico.

As opções terapêuticas mais recentes são os imunobiológicos cujos alvos são moléculas de superfície ou citocinas envolvidas na imunopatogênese da psoríase. O TNF- α é citocina inflamatória que desempenha papel relevante na patogênese da psoríase. Níveis elevados de TNF- α são detectados na lesão cutânea de psoríase e a nível plasmático. Estudos iniciais com terapêutica imunobiológica demonstrou alta eficácia de bloqueadores de TNF- α no tratamento da psoríase moderada a grave (OH et al., 2000). Atualmente há para uso comercial no Brasil três compostos comerciais que atuam via bloqueio do TNF- α na psoríase.

O infliximabe é anticorpo anti-TNF- α , parte constituído por proteína quimérica, especificamente uma imunoglobulina G1 κ recombinante, composto por uma região humana constante e uma variável murina que se liga e bloqueia especificamente a molécula do TNF- α . Sua utilização não é restrita à psoríase, ao contrário, foi inicialmente aprovada para uso em processos inflamatórios autoimunes em que o TNF- α é mediador principal, como, por exemplo, a artrite reumatoide, a espondilite anquilosante e a doença de Crohn. O infliximab é utilizado por via endovenosa em esquema de infusão inicial nas semanas 0, 2 e 6 e posteriormente a cada 2 meses na dose de 5 mg/kg de peso. Em ensaios clínicos controlados, com avaliação de resultados a curto prazo o infliximabe mostra resultados de redução em 75% do PASI em 88% dos pacientes tratados (GOTTLIEB et al., 2004; REICH et al., 2005).

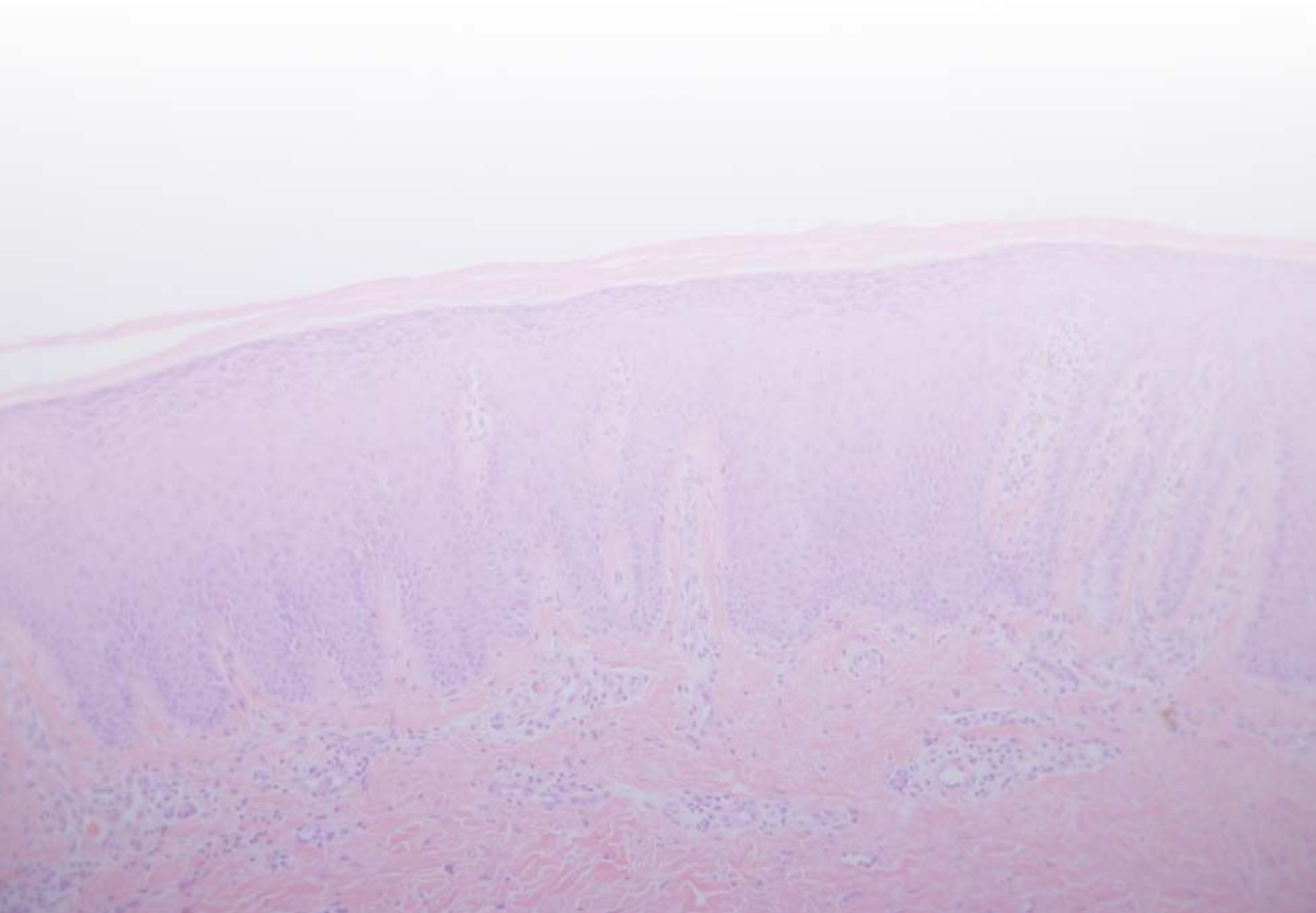
O etanercepte é uma proteína de fusão completamente humana, composta de um receptor de fator de necrose tumoral dimérico solúvel denominado de p75 e uma porção Fc da IgG humana. Atua como bloqueador da molécula de TNF- α e foi inicialmente aprovado pelo FDA (1998) para tratamento de artrite reumatoide de adultos e posteriormente para artrite reumatoide juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase em placas, esta em 2004. O etanercepte é de uso subcutâneo na dose de indução de 25 mg ou de 50 mg aplicada duas vezes por semana, nessa última circunstancia, após a obtenção do resultado desejado a

manutenção será realizada com 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg em única dose semanal. Após 24 semanas de tratamento com dose de 25 mg duas vezes por semana, houve redução do PASI em 75% em 56% dos pacientes (GOTTLIEB et al., 2003). Em outro estudo, após 24 semanas de tratamento, com dose de 25 mg duas vezes por semana a redução de 75% do PASI foi observada em 45% dos pacientes e com dose de 50 mg duas vezes por semana a redução de 75% PASI ocorreu em 59% dos pacientes (PAPP et al., 2005).

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano do isotipo IgG1 que se liga com alta afinidade e especificidade ao TNF humano. Atua por bloquear a ligação do TNF- α aos receptores p55 e p75 das células, suprimindo a cascata de estímulos decorrentes da indução pró-inflamatória do TNF- α . O adalimumabe é aprovado pelo FDA para tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriatica, espondilite anquilosante e doença de Crohn e já aprovada e liberada para comercialização para psoríase moderada a grave no Brasil. A medicação é utilizada por via subcutânea na dose de indução de 80 mg na semana zero, seguida de 40 mg após sete dias e com manutenção de 40 mg a cada 14 dias. Os resultados de redução de 75% do PASI, utilizando como parâmetro 16 semanas após o início do tratamento foi de 71% dos pacientes considerando todos os pacientes que receberam ao menos uma dose terapêutica - intenção de tratar (*intention to treat*) (MENTER et al., 2008).

O uso dos imunobiológicos deve ser restrito aos pacientes com psoríase moderada a grave que tenham demonstrado resposta ineficaz com os medicamentos sistêmicos disponíveis, como a acitretina, ciclosporina ou metotrexato ou intolerância aos mesmos. Sua utilização e acompanhamento devem ser cercados de cuidados em relação aos processos infecciosos oportunistas, particularmente a tuberculose (HERNANDES et al., 2008) e as infecções fúngicas sistêmicas. A rigor, à medida que cresce o tempo acumulado de uso de imunobiológicos cresce o número de casos de infecções oportunistas relatados (TSIODRAS et al., 2008) e cresce também a preocupação com a possibilidade de neoplasias também favorecidas pelo estado de imunodepressão induzida pelos imunobiológicos anti-TNF- α disponíveis no mercado brasileiro. Apesar dessas limitações e do alto custo, os imunobiológicos vieram revolucionar a terapêutica da psoríase moderada a grave.

Referências Bibliográficas *



Allen M, Ishida-Yamamoto A, McGrath J, Davison S, Iizuka H, Simon M, Guerrin M, Hayday A, Vaughan R, Serre G, Trembath R, Barker J. Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders. *Lab Invest.* 2001; 81(7): 969-76.

Altobelli E, Maccarone M, Petrocelli R, Marziliano C, Giannetti A, Peris K, Chimenti S. Analysis of health care and actual needs of patients with psoriasis: a survey on the Italian population. *BMC Public Health* 2007; 7(Apr):59-63.

Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF. Psoríase. *An Bras Dermatol* 2001; 76(2): 141-67.

Ashcroft DM, Wan Po AL, Williams HC, Griffiths CEM. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999; 141(2): 185-91.

Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113(5): 752-9.

Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol.* 1968; 80(12): 771-93.

Barker JN. Psoriasis as a T cell-mediated autoimmune disease. *Hosp Med* 1998; 59(7): 530-3.

* Referências bibliográficas elaboradas de acordo com o International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1997; 126:36-47.

Bernard BA, Asselineau D, Schaffar-Deshayes L, Darmon MY. Abnormal sequence of expression of differentiation markers in psoriatic epidermis: inversion of two steps in the differentiation program? *J Invest Dermatol* 1988; 90(6): 801-5.

Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, Sozzani S, Allavena P, Gray PA, Mantovani A, Sinigaglia F. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 1998; 187(1): 129-34.

Boniface K, Guignourard E, Pedretti N Garcia M, Delwail A, Bernard FX, Nau F, Guillet G, Dagregorio G, Yssel H, Lecron JC, Morel F. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. *Clin Exp Immunol*. 2007; 150(3): 407-415.

Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(9): 699-711.

Brinster NK. Dermatopathology for the surgical pathologist: a pattern based approach to the diagnosis of inflammatory skin disorders (part I). *Adv Anat Pathol* 2008; 15(2): 76-96.

Cather J, Menter A. Novel therapies for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(3): 159-73.

Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, Lucian L, Geissler R, Brodie S, Kimball AB, Gorman DM, Smith K, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, McClanahan TK, Bowman EP. IL-23 stimulates epidermal hiperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006; 203(12): 2577-87.

Chang JC, Smith LR, Froning KJ, Schwabe BJ, Laxer JA, Caralli LL, Kurland HH, Karasek MA, Wilkinson DI, Carlo DJ, et al. CD8+ T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or V beta 13.1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(20): 9282-6.

Chang EY, Hammerberg C, Fisher G, Baadsgaard O, Ellis CN, Voorhees JJ, Cooper KD. T-cell activation is potentiated by cytokines released by lesional psoriatic, but not normal, epidermis. *Arch Dermatol* 1992; 128(11): 1479-85.

Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(4): 314-20.

Christophers E, Kiene P. Guttate and plaque psoriasis. *Dermatol Clin*. 1995; 13(4):751-6. Review.

Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jan 15. [Epub ahead of print]

Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, Berse B, Dvorak HF. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994; 180(3): 1141-6.

Di Cesari A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009 (epub ahead of print).

Duan H, Koga T, Kohda F, Hara H, Urabe K, Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2001; 26(2): 119-24.

Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FG. Clearance of severe psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. *Br Med J* 1990; 300(6729): 908.

Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.

Elder JT, Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Chia N, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001; 137(11): 1447-54.

Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ. Epidemiology and genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994; 102(6): 24S-27S.

Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol*. 1998; 138(3): 390-8.

Farber EM, Bright RD, Nall ML. Psoriasis: A questionnaire survey of 2,144 patients. *Arch Dermatol* 1968; 98(3): 248-59.

Feldman SR, Fleischer AB Jr, Reboussin DM, Rapp SR, Exum ML, Clark AR, Nurre L. The self-administered psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol* 1996; 106(1): 183-6.

Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152(5): 861-7.

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19(3): 210-6.

Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, Pasquini P, Abeni D. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005; 141(12): 1580-4.

Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157(4): 238-44.

Ghoreschi K, Mrowietz U, Rocken M. A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses. *J Mol Med* 2003; 81(8): 471-80.

Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51(4): 534-542.

Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003; 139(12):1627-1623.

Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, Krueger JG. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1(5): 442-7.

Gottlieb SL, Hayes E, Gilleaudeau P, Cardinale I, Gottlieb AB, Krueger JG. Cellular actions of tretinoin in psoriasis: enhanced epidermal differentiation and reduced cell-mediated inflammation are unexpected outcomes. *J Cutan Pathol* 1996; 23(5): 404-18.

Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2003; 149(3): 530-4.

Gupta MA, Gupta AK, Kirby S, Schork NJ, Gorr SK, Ellis CN, Voorhees JJ. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. A study of 127 patients. *Gen Hosp Psychiatr.* 1989; 11(3):166-173.

Haider AS, Lowes MA, Suarez-Fariñas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A, Novitskaya I, Wittkowski KM, Krueger JG. Identification of cellular pathways of "type 1" TH17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol.* 2008; 180(3): 1913-20.

Hancock GE, Kaplan G, Cohn ZA. Keratinocyte growth regulation by the products of immune cells. *J Exp Med.* 1988; 168(4): 1395-402.

Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6(11): 1123-32.

Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13(3): 450-6.

Hernandez C, Cetner AS, Jordan JE, Puangsuwan SN, Robinson JK. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(3): 363-80.

Icen M, Crowson CS, Mcevoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(3):394-401.

Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol* 2004; 151(2): 381-7.

Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008; 128(11): 2625-30.

Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol* 1994; 102(6): 14S-18S.

Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, Duvic M, Elder JT, Gottlieb AB, Koo J, Krueger JG, Lebwohl M, Lowe N, Menter A, Morison WL, Prystowsky JH, Shupack JL, Taylor JR, Weinstein GD, Barton TL, Rolstad T, Day RM. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(2 Pt 1): 281-5.

Kunz S, Wolk K, Witte E, Witte K, Doecke WD, Volk HD, Sterry W, Asadullah K, Sabat R. Interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24 are produced by and act on keratinocytes and are distinct from classical ILs. *Exp Dermatol* 2006; 15(12): 991-1004.

Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(2): ii18-23; discussion ii24-5.

Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, Dhodapkar M, Krueger JG. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199(1): 125-30.

Leigh IM, Navsaria H, Purkis PE, McKay IA, Bowden PE, Riddle PN. Keratins (K16 and K17) as markers of keratinocyte hiperproliferation in psoriasis *in vivo* and *in vitro*. *Br J Dermatol* 1995; 133(4): 501-11.

Leung DY, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in skin disease. *J Invest Dermatol* 1995; 105(1 Suppl): 37S-42S.

Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203(10): 2271-9.

Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman EP, Krueger JG. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008; 128(5): 1207-11.

Lyons JH 3rd. Generalized pustular psoriasis. *Int J Dermatol*. 1987; 26(7): 409-18.

Martins GA, Arruda L. Systemic treatment of psoriasis – Part I: methotrexate and acitretin. *An. Bras Dermatol* 2004; 79(3): 263-78.

McFadden J, Valdimarsson H, Fry L. Cross-reactivity between streptococcal M surface antigen and human skin. *Br J Dermatol* 1991; 125(5): 443-7.

McKenna SP, Cook SA, Whalley D, Doward LC, Richards HL, Griffiths CE, Van Assche D. Development of the PSORIQoL, a psoriasis-specific measure of quality of life designed for use in clinical practice and trials. *Br J Dermatol*. 2003; 149(2): 323-31.

Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(1): 106-115.

Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *New Engl J Med*. 1979; 301(10): 555.

Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender sibilings as controls for obesity. *Clin Exper Dermatol*. 2008; 34(2): 140-4.

Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, Bruni PL, Ingordo V, Lo Scocco G, Solaroli C, Schena D, Barba A, Di Landro A, Pezzarossa E, Arcangeli F, Gianni C, Betti R, Carli P, Farris A, Barabino GF, La Vecchi C. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005; 125(1): 61-67.

Nicolas JF, Chamchick N, Thivolet J, Wijdenes J, Morel P, Revillard JP. CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet* 1991; 338(8762): 321.

Norris DA, Travers JB, Leung DY. Lymphocyte activation in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1997; 109(1): 1-4.

Okubo Y, Koga M. Peripheral blood monocytes in psoriatic patients overproduce cytokines. *J Dermatol Sci* 1998; 17(3): 223-32.

Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, de Waal-Malefyt R, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13(5): 715-25.

Ortone JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135(49): 1-5.

Owen CM, Chalmers RJ, O'Sullivan T, Griffiths CE. A systematic review of antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2001; 145(6): 886-90.

Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3(2): 137-44.

Papp KA, Tying S, Lafha M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005; 152(6): 1304-1312.

Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6(11): 1133-41.

Prinz JC, Braun-Falco O, Meurer M, Daddona P, Reiter C, Rieber P, Riethmüller G. Chimaeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis. *Lancet* 1991; 338(8762): 320-1.

Prinz JC. Disease mimicry--a pathogenetic concept for T cell-mediated autoimmune disorders triggered by molecular mimicry? *Autoimmun Rev* 2004; 3(1): 10-5.

Prystowsky JH, Cohen PR. Pustular and erythrodermic psoriasis. *Dermatol Clin*. 1995; 13(4): 757-70.

Puig L. Es realmente útil el PASI como parámetro de la gravedad de la psoriasis? *Piel* 2007; 22: 367-9.

Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriasis arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(2): ii37-9; discussion ii40-1.

Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41(3 Pt 1): 401-7.

Reich K, Griffiths CE. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res* 2008; 300(10): 537-44.

Reich K, Kruger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009 (epub ahead of print).

Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366 (9494): 1367-74.

Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006; 154(6): 1161-8.

Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2008; 216(3): 260-70.

Ribera M, Mirada A, Spa C. et al. Encuesta sobre la psoriasis relaizada a dematólogos españoles. *Piel* 2005; 20: 107-111.

Rieger A, Chen TM, Cockerell CJ. Cutaneous manifestations of HIV infection and HIV-related disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Eds. Mosby –Elsevier. Philadelphia- EUA. 2008; 2nd Edition. Chap 77. Pag. 1165-1181.

Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38(3): 478-85.

Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007; 16(10): 779-98.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Erupções eritemato-escamosas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA, editores. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas 2008; 167-183.

Sandorfi N, Freundlich B. Psoriatic and seronegative inflammatory arthropathy associated with a traumatic onset: 4 cases and a review of the literature. *J Rheumatol*. 1997; 24(1): 187-92.

Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994; 102(2): 145-9.

Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210(3): 194-9.

Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *New Engl J Med*. 2005; 352(18): 1899-912.

Seng TK, Nee TS. Group therapy: a useful and supportive treatment for psoriasis patients. *Int J Dermatol* 1997; 36(2): 110-2.

Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women. Nurse's Health Study II. *Arch Intern Med*. 2007; 167(15):1670-5.

Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000; 27(5):1247-50.

Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; British Association of Dermatologists. Br J Dermatol. 2005 Sep;153(3):486-97. No abstract available. Erratum in: Br J Dermatol. 2005 Nov;153(5):1092. Griffiths, C E M [corrected to Griffiths, C E M].

Szegedi A, Aleksza M, Gonda A, Irinyi B, Sipka S, Hunyadi J, Antal-Szalmás P. Elevated rate of Thelper 1 (T(H)1) lymphocytes and serum IFN-gamma levels in psoriatic patients. Immunol Lett 2003; 86(3): 277-80.

Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. J Invest Dermatol 1998; 111(4): 645-9.

Travers JB, Hamid QA, Norris DA, Kuhn C, Giorno RC, Schlievert PM, Farmer ER, Leung DY. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. J Clin Invest 1999; 104(9): 1181-9.

Tsiodras, S, Samonis G, Boumpas DT, Kontomyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. Mayo Clin Proc. 2008; 83(2):181-194.

Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. Clin Dermatol. 2007; 25(6): 563-7.

van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Eds. Mosby –Elsevier. Philadelphia- EUA. 2008; 2nd Edition. Chap 9. Pag. 115-135.

Wilson JK, Al-Suwaidan SN, Krowchuk D, Feldman SR. Treatment of psoriasis in children: is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? Pediatr Dermatol 2003; 20(1): 11-5.

Wilson NJ, Boniface K, Chan JR McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, Basham B, Smith K, Chen T, Morel F, Lecron JC, Kastelein RA, Cua DJ, McClanahan TK, Bowman EP, de Waal Malefyt R. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* 2007; 8(9): 950-7.

Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Sabat R. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006; 36(5): 1309-23.

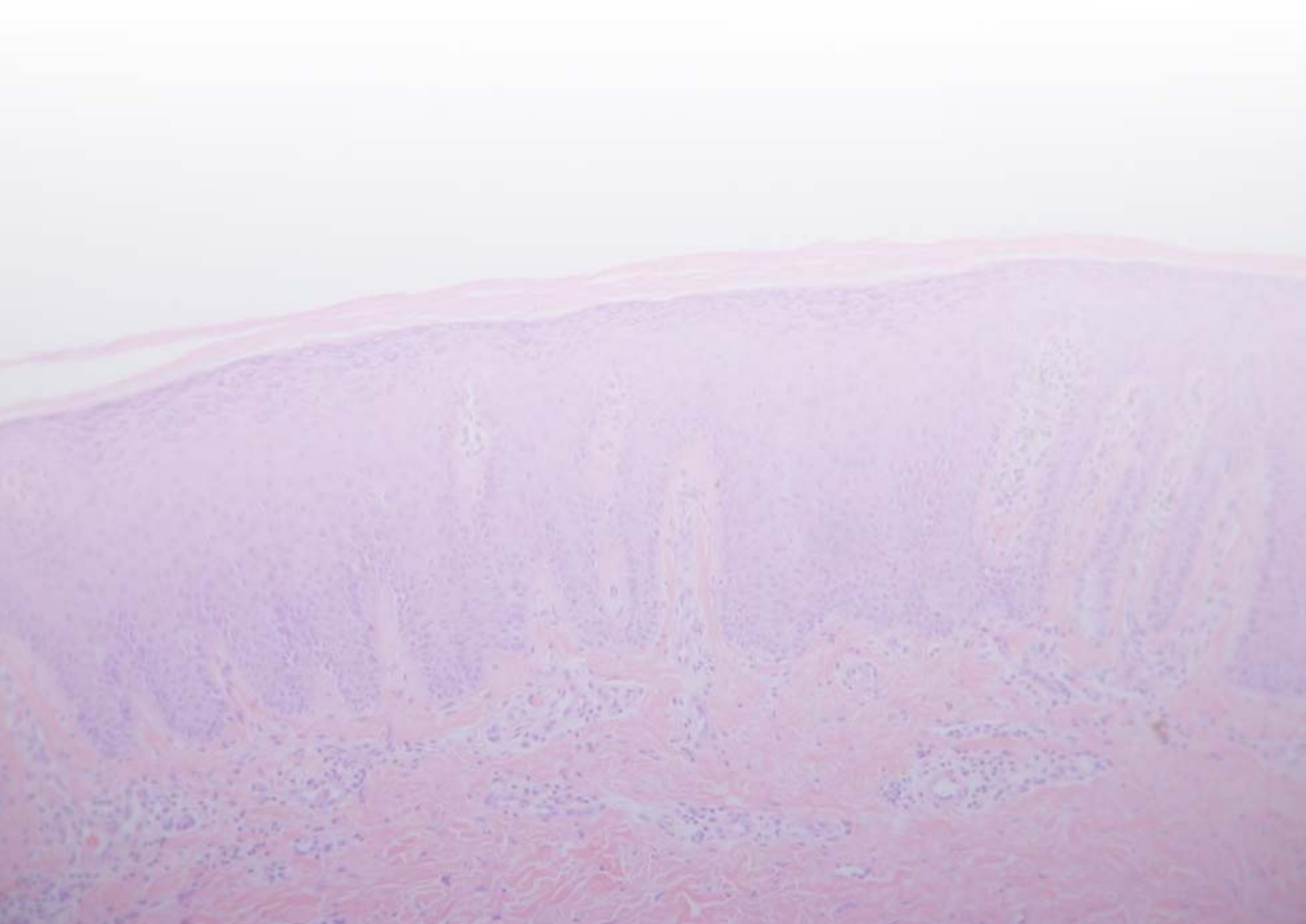
Yamasaki E, Soma Y, Kawa Y, Mizoguchi M. Methotrexate inhibits proliferation and regulation of the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by cultured human umbilical vein endothelial cells. *Br J Dermatol* 2003; 149(1): 30-8.

Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ. , Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, Gonzalez J, Krueger JG, Lowes MA. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(1): 79-88.

Zalewska A, Wyczółkowska J, Dziańkowska-Bartkowiak B, Sysa-Jedrzejowska A. Interleukin 4 plasma levels in psoriasis vulgaris patients. *Med Sci Monit* 2004; 10(4): 156-62.

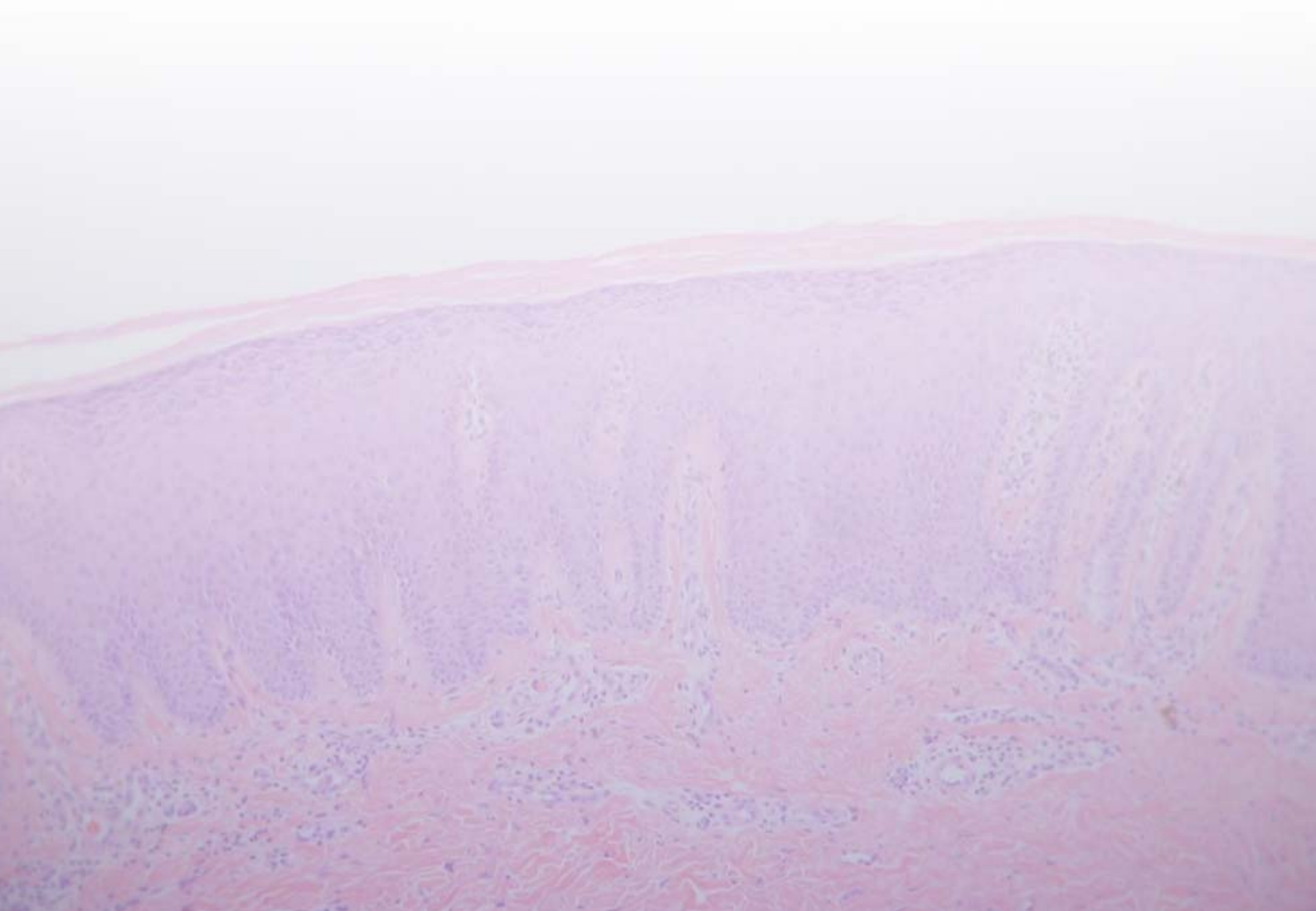
Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991; 127(9): 1339-45.

Objetivos

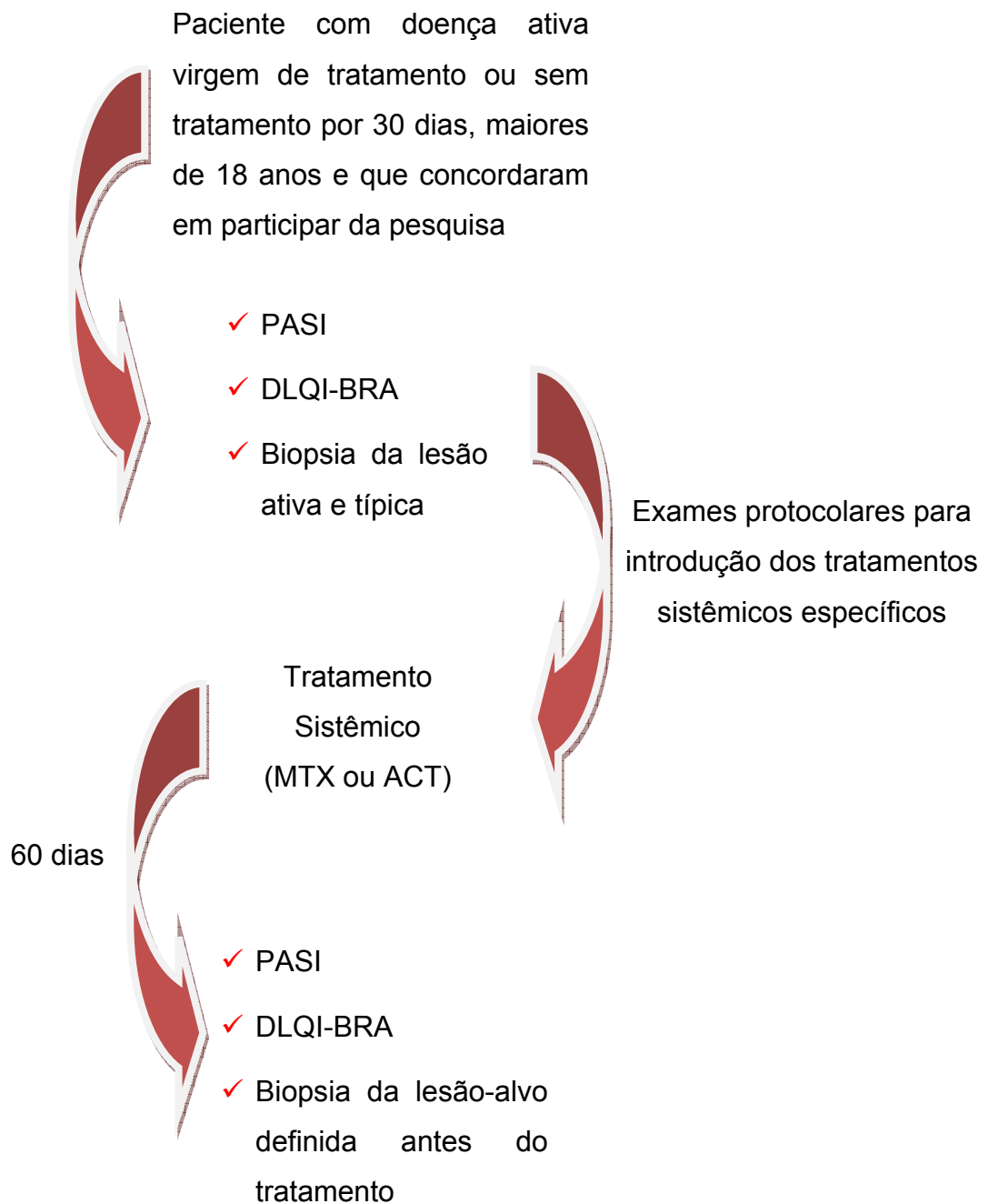


1. Correlacionar índices de extensão e gravidade clínica com histopatologia das lesões em pacientes com psoríase em placas antes e após 60 dias de tratamento sistêmico específico.
 2. Correlacionar aspectos clínicos com histopatologia de uma lesão alvo de psoríase, antes e após tratamento sistêmico específico.
 3. Correlacionar gravidade clínica (PASI) e qualidade de vida (DLQI) em pacientes com psoríase em placas antes e após tratamento sistêmico.
-

Obtenção dos Dados

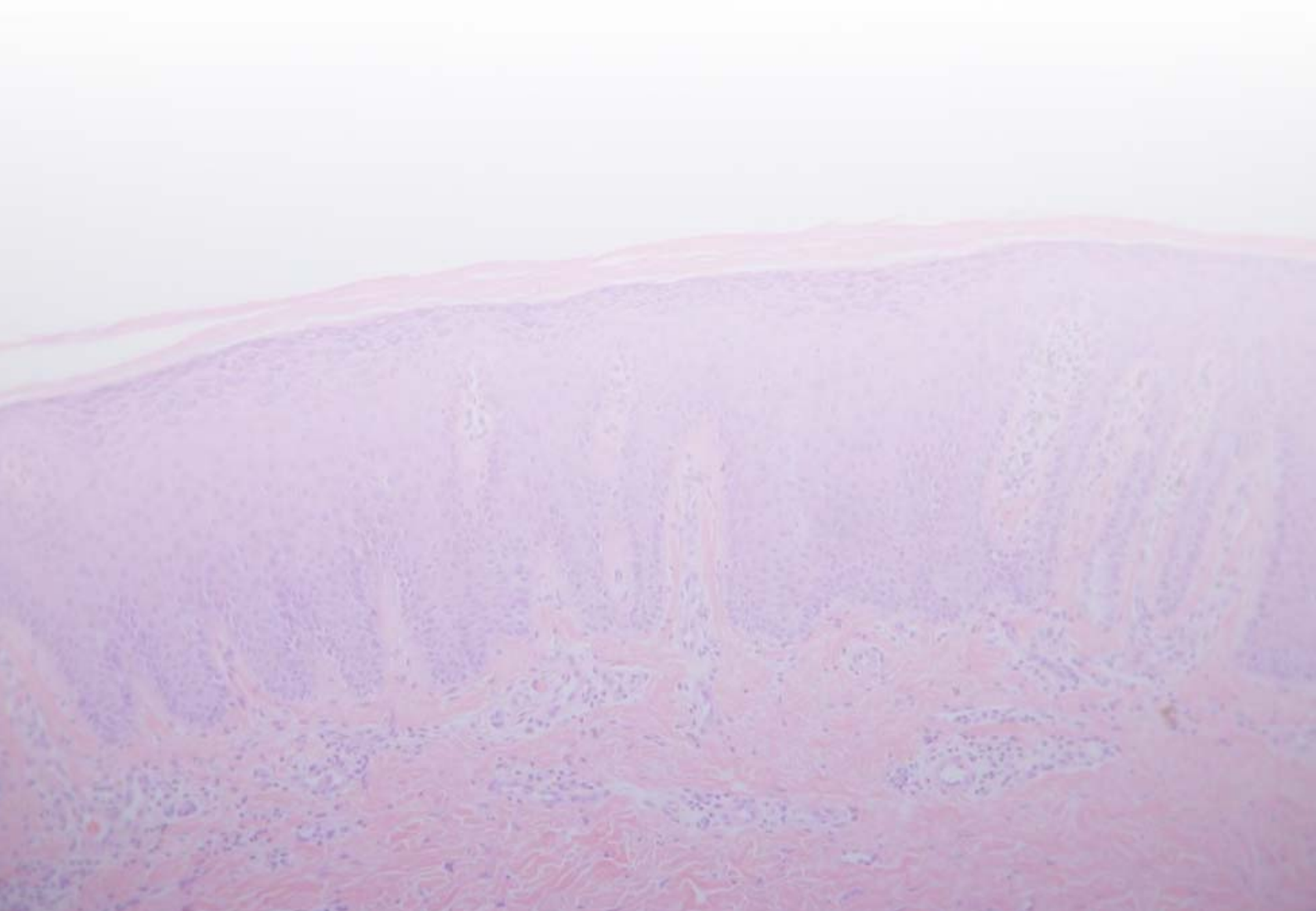


Todos os dados utilizados nos trabalhos que se seguem foram obtidos respeitando o FLUXOGRAMA:



Trabalho 1

Psoríase: correlação entre índices de extensão e gravidade clínica e histopatologia das lesões em pacientes com psoríase em placas antes e após 60 dias de tratamento sistêmico específico



Psoríase: correlação entre índices de extensão e gravidade clínica e histopatologia das lesões em pacientes com psoríase em placas antes e após 60 dias de tratamento sistêmico específico

Silva, MFP¹, Marques, MEA², Parise-Fortes, MR³, Miot, LDB³, Marques, SA³.

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Marília – UNIMAR/SP

² Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP/SP

³ Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP/SP

RESUMO:

FUNDAMENTOS: Psoríase é doença inflamatória da derme e epiderme. Avaliação clínica é parâmetro essencial na indicação e avaliação de resultados terapêuticos. Alteração clínica é tradução macromorfológica de achados micromorfológicos. **OBJETIVO:** investigar a correlação entre índices de gravidade clínica e histopatologia, antes e depois de tratamento sistêmico de pacientes com psoríase em placa. **MÉTODOS:** Avaliação clínica padronizada: PASI; “PASI” de região topográfica da lesão alvo; “índice de inflamação total e índice de inflamação da região topográfica“, expurgados da extensão comprometida e, correlação histopatológica. Nos momentos pré e pós-tratamento sistêmico. **RESULTADOS:** Os escores clínicos e histopatológicos foram capazes de detectar melhora significativa entre o pré e pós-tratamento. Não houve correlação, pré-tratamento, entre os escores de gravidades dos índices clínicos utilizados e os escores histopatológicos. No pós-tratamento houve correlação entre índice de “inflamação total” e “inflamação da região topográfica da lesão alvo” e achados histopatológicos nos pacientes com PASI <12. Não houve correlação entre índices clínicos e histopatológicos em nenhum momento nos pacientes com PASI ≥ 12. **CONCLUSÃO:** Os índices clínicos utilizados e a análise histopatológica captaram a intensidade de melhora clínica dos pacientes. Porém, em pacientes com doença moderada e grave os índices de gravidade clínica não se correlacionaram com as alterações histopatológicas.

Palavras-chave: histopatologia, PASI, psoríase, tratamento.

ABSTRACT:

BACKGROUND: Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin. Clinical appraisal is essential to decide the treatment indication and results evaluation. Clinical aspects are the macro morphologic consequence of the histopathological changes. **OBJECTIVE:** to investigate the correlation between clinical severity index and histopathological alterations observed before and after systemic treatment plaque psoriasis patients. **METHODS:** Structured clinical evaluation of psoriasis area and severity index (PASI), local "PASI", "total inflammatory index" and "inflammatory index of a target lesion", these ones without compromised area, and correlated with histopathological changes, both, before and after treatment. **RESULTS:** The clinical and histopathological scores were able of detecting significant improvement after treatment. There were no agreement among all clinical indexes and the histopathological appraisal. Considering the post-treatment evaluation, correlation was observed among "total inflammatory index" and "inflammatory index of a target lesion" and histopathological scores from patients with PASI < 12. There was no correlation between clinical indexes and histopathological scores in any moment considering patients with PASI ≥ 12. **CONCLUSION:** The clinical indexes and the histopathological analysis were able to detect the degree of patients' improvement. However, among patients with moderated and severe disease the clinical indexes showed no correlation with the observed histopathological changes.

Keywords: Clinical evaluation; Histopathology; Psoriasis; Treatment.

INTRODUÇÃO

Psoríase é doença inflamatória da pele que também pode afetar unhas e articulações, cujas alterações são provocadas por distúrbios imunológicos associados a fatores genéticos e outros fatores exógenos desencadeantes e ou agravantes. A doença é crônica, recorrente e frequentemente benigna. Apresenta largo espectro de manifestações clínicas, cuja lesão clássica corresponde a placa eritemato-descamativa de aspecto micáceo, com limites nítidos e em número variável. Embora não haja cura, há várias possibilidades terapêuticas para controle da doença. O acompanhamento psicológico se faz necessário uma vez que os pacientes sofrem considerável estresse emocional; baixa autoestima; ansiedade e depressão, com frequente repercussão negativa na atividade clínica da enfermidade (1, 2, 3, 4).

A avaliação clínica é um dos parâmetros essenciais na indicação da terapêutica a ser instituída e na avaliação dos resultados terapêuticos obtidos. É possível que a maioria dos médicos dermatologistas pratique uma estimativa clínica de gravidade de caso e de resposta terapêutica obtida segundo critérios muito pessoais, não estruturados e atendendo uma escala de valor da melhora, estabilidade ou piora, avaliação para a qual também contribui a informação prestada pelo paciente.

Nas últimas três décadas houve crescente necessidade de se comparar eficácia de tratamentos, medicamentos e evolução de quadros clínicos nos pacientes com diferentes formas de psoríase. Neste sentido, Naldi et al.⁽⁵⁾ em 2003 identificaram mais de 44 sistemas de avaliação utilizados em ensaios clínicos entre 1977 e 2000. Apesar da variedade de opções não há consenso sobre qual a melhor ferramenta para avaliação da gravidade da doença.

Na prática clínica, a indicação do tratamento depende da avaliação de muitas variáveis. Além do grau de inflamação e da área acometida, a história clínica, a localização das lesões, a resposta a tratamentos prévios, recursos financeiros do paciente, capacidade do paciente de cuidar de si próprio ou de seguir o tratamento proposto, a percepção que o paciente tem de sua enfermidade e suas expectativas quanto ao tratamento, são fatores a serem consideradas na escolha do esquema terapêutico.

Corroborando este aspecto multifatorial para indicação do tratamento, van de Kerkhof et al.⁽⁶⁾ em 2006 detectaram que a gravidade da doença medida por ferramentas matemáticas não prediz o tipo de tratamento escolhido pelo clínico se tópico ou tópico/sistêmico.

O próprio conceito de doença grave não é plenamente estabelecido permitindo vieses de interpretação. Doença grave é a que se caracteriza por exuberância das manifestações inflamatórias ou a que acomete maior porcentagem da superfície do corpo ou a que afeta consideravelmente a qualidade de vida do paciente ou ainda combinações entre estes parâmetros? Estas questões são cruciais para a escolha do tratamento e devem ser consideradas tanto para o desenvolvimento de ferramentas de medidas como para a escolha delas em ensaios clínicos ou na prática clínica.

A aplicação destas ferramentas de avaliação da gravidade da doença na prática clínica parece ser irreal. De fato, inquérito realizado na Espanha com 634 dermatologistas, pode-se constatar que apenas 7% destes especialistas utilizavam escala estruturada de análise de intensidade ou gravidade clínica e 2% agregavam a essa avaliação inquérito sobre qualidade de vida, como parâmetros de decisão clínica⁽⁷⁾.

Há consenso por parte de dermatologistas que a análise estruturada de comprometimento clínico e determinação de gravidade é necessária quando destinados a atender protocolos de estudos clínicos ou acadêmicos. No entanto, o emprego de determinados medicamentos que por seu alto custo ou perfil de segurança exigem do dermatologista decisões menos subjetivas e a resposta terapêutica ao fármaco deve medida de maneira mais objetiva e padronizada possível.

Como sugerido por Finlay⁽⁸⁾ em 2005, além do índice de gravidade da doença que mede os aspectos inflamatórios e a área acometida, o impacto da doença na qualidade de vida do paciente deve ser considerado quando da definição terapêutica frente aos pacientes com psoríase.

A maioria dos trabalhos clínicos adota o PASI (*psoriasis algorithm severity index* – índice de gravidade da psoríase) e %BSA (*% body surface area involvement* – porcentagem de superfície corporal comprometida) como ferramentas de avaliação

de gravidade clínica. Inclusive, Feldman recentemente sugeriu fixá-las como valores de “cut-off” para ensaios clínicos.

Comparações entre os vários índices de gravidade são temas de inúmeros trabalhos e discussões. As críticas a estes instrumentos matemáticos invariavelmente recaem sobre as variações entre as observações realizadas por um mesmo observador e as variações entre diferentes observadores, dificuldade de precisão da área acometida e a dificuldade de realização das medidas na prática clínica.

Algumas proposições foram feitas para a melhor avaliação e majoração das manifestações inflamatórias e da área acometida pela psoríase. No entanto, ainda não resolvem o problema da subjetividade que envolve os sistemas de pontuação por escores.

Os achados clínicos que entram na composição dos índices de gravidade da doença são resultados das alterações inflamatórias que ocorrem na pele lesada e visualizável micromorfologicamente através do exame anatomopatológico. Não foram identificados, nas bases de dados PubMed e LILACS, trabalhos que estabelecessem a relação entre estes parâmetros. Assim, o objetivo do presente trabalho foi o de estudar a correlação entre índices de gravidade clínica e histopatologia das lesões.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Pacientes

Para o desenvolvimento da pesquisa foram estudados 36 pacientes atendidos no ambulatório de psoríase do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP/SP. A amostra constituiu-se em 10 mulheres e 26 homens com idade entre 23 e 85 anos (média de 49 anos).

1.1. Critérios de inclusão:

Pacientes, maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico de psoríase em placas há mais de cinco anos, com lesões de pele em atividade, virgem de tratamento ou há 30 dias sem tratamento tópico ou sistêmico e que tenham

concordado em participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Indicação clínica para tratamento sistêmico com metotrexato (MTX) ou acitretina (ACT).

1.2. Critérios de exclusão:

Desejo e planejamento de gravidez breve futura, gravidez, amamentação, etilismo, infecções em atividade, presença de neoplasias ou diagnóstico de neoplasia nos últimos cinco anos, falta de condições de compreensão ou aderência aos propósitos do estudo.

2. Métodos

Os pacientes que preenchiam as condições de inclusão e concordavam em participar da pesquisa foram submetidos a avaliação clínica padronizada para calcular a gravidade de sua enfermidade (PASI) que foi conduzida por único médico treinado. E, submetidos à biópsia de pele praticada com *punch* de 4 mm, após anestesia local. Amostras de sangue para os exames exigidos para a introdução do metotrexato (MTX) ou acitretina (ACT).

A dose inicial de metotrexato foi de 7,5 mg/semana aumentados para 15 mg após 15 dias desde que os exames controles fossem normais. Para a acitretina a dose inicial foi de 0,5 mg/kg de peso. A lesão alvo, onde se realizou a biópsia de pele, foi poupada de qualquer tratamento tópico, incluindo emolientes.

Os retornos foram agendados a cada 30 dias para avaliação clínica e laboratorial. Após 60 dias, independente do quadro clínico, todos os procedimentos da primeira abordagem foram repetidos.

2.1. PASI (Psoriasis Algorithm Severity Index):

O PASI é o resultado de pontuação simples para avaliação de gravidade da psoríase e que varia de 0 (ausência de lesão) a 72 (quadro clínico eritrodérmico grave). Este índice é obtido atribuindo-se os valores: 0 (sem manifestação); 1 (leve);

2 (moderado); 3 (grave) e 4 (gravíssimo), para os aspectos clínicos mais relevantes da psoríase: eritema (E); infiltração (I) e descamação (D) nas quatro regiões do corpo: cabeça (C); membros superiores (MS); tronco (T) e membros inferiores (MI). Estimam-se também a área (A) comprometida atribuindo-se os valores: 1 (<10%); 2 (10–29%); 3 (30-49%); 4 (50-69%); 5 (70-89%) e 6 (>90%). Considerando que, cabeça (couro cabeludo principalmente), membros superiores, tronco e membros inferiores correspondem a, aproximadamente, 10%, 20%, 30% e 40% da superfície do corpo, respectivamente. Em todo o trabalho, o PASI foi realizado por único médico treinado e calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{PASI} = 0,1(E_C + I_C + D_C)A_C + 0,2(E_{MS} + I_{MS} + D_{MS})A_{MS} + 0,3(E_T + I_T + D_T)A_T + 0,4(E_{MI} + I_{MI} + D_{MI})A_{MI}$$

	eritema	infiltração	descamação	soma	x fator	x área	total
CABEÇA	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	0,1	1 a 6	
TRONCO	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	0,3	1 a 6	
MS	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	0,2	1 a 6	
MI	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	0,4	1 a 6	
							PASI (0 a 72)

2.2. Índice de gravidade e extensão local (PASI Local):

Este índice foi calculado somente para o segmento do corpo em que foi retirada a biópsia e calculado como o PASI. O PASI *Local* foi calculado pela seguinte fórmula:

PASI Local = Fator(E + I + D)A. Exemplo:

	eritema	infiltração	descamação	soma	x fator	x área	total
CABEÇA							
TRONCO*	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	0,3	1 a 6	PASI Local
MS							
MI							

* Considerando-se que a biópsia foi retirada do tronco.

2.3. Inflamação Total (IT):

Este índice avaliou apenas os aspectos inflamatórios e variou de 0 a 48. O índice foi obtido atribuindo-se os mesmos valores utilizados no PASI convencional somente para os aspectos inflamatórios. Portanto, a inflamação total corresponde ao PASI excluindo-se a área de comprometimento e foi calculada pela seguinte fórmula:

$$IT = (E_C + I_C + D_C) + (E_{MS} + I_{MS} + D_{MS}) + (E_T + I_T + D_T) + (E_{MI} + I_{MI} + D_{MI}). \text{ Exemplo:}$$

	eritema	infiltração	descamação	soma
CABEÇA	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12
TRONCO	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12
MS	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12
MI	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12
				IT (0 a 48)

2.4. Inflamação Local (IL):

Este índice avaliou apenas os aspectos inflamatórios na lesão alvo e variou de 0 a 12. O índice foi obtido atribuindo-se os mesmos valores utilizados no PASI convencional. Portanto, a inflamação local é o somatório dos aspectos inflamatórios medidos na placa alvo e calculada pela fórmula:

$$IL = (E + I + D)$$

	eritema	infiltração	descamação	soma
CABEÇA				
TRONCO*	0 a 4	0 a 4	0 a 4	IL (0 a 12)
MS				
MI				

* Considerando-se que a biópsia foi retirada do tronco.

2.5. Histopatologia:

Biópsia:

As biópsias foram realizadas no centro de uma placa psoriática francamente ativa, considerada lesão alvo. Em 28 pacientes a lesão-alvo se localizava em membros inferiores, em sete pacientes foi escolhida lesão no tronco e um paciente a

lesão-alvo se localizava em membros superiores. Após 60 dias do início do tratamento os pacientes foram submetidos à segunda biópsia, novamente na lesão alvo original.

As amostras de pele foram submetidas a exame histopatológico no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP/SP e analisados por único patologista.

Análise:

As lâminas foram analisadas em microscópio ótico aleatoriamente e de forma cega. Após observação dos cortes, foi escolhido para análise o que apresentava melhor face de corte e coloração. Atribuiu-se valores de zero a quatro, sendo zero ausência da alteração e quatro para alteração mais intensa, para os seguintes parâmetros:

Mitoses dos queratinócitos, acantose, espongiose, presença de micropústulas de Kogoj, espessura da camada granulosa, hiperkeratose, parakeratose, presença de microabscessos de Munro, quantificação vasos sanguíneos na derme, intensidade do infiltrado leucocitário na derme e presença de neutrófilos na derme. O somatório destes escores constituiu o índice de gravidade histopatológica.

3. Análise Estatística:

Na análise comparativa antes e após tratamento, foi realizado o teste de Wilcoxon para duas amostras relacionadas.

A correlação entre histopatologia e os índices de gravidade e extensão da doença foi feita utilizando o coeficiente de correlação de Spearman (r_s).

Todas as análises foram realizadas empregando-se o programa estatístico INSTAT, Graph-Pad, San Diego, Califórnia (2000).

RESULTADOS

Avaliação clínica

A avaliação clínica dos pacientes gerou quatro índices: o valor total do PASI, o “PASI Local”, a “Inflamação Total (IT)”, a “Inflamação Local (IL)”. Os resultados destas medidas estão representados na Tabela 2. Tomando-se por base qualquer das medidas utilizadas o conjunto dos pacientes apresentou melhora significativa ($p < 0,01$) após 60 dias de tratamento sistêmico (Tabela 1). Aplicou-se o teste de correlação de Spearman e foi detectada correlação positiva entre todos os parâmetros clínicos avaliados.

Tabela 1. Comparação entre pacientes sem tratamento e pacientes após 60 dias de tratamento sistêmico específico

	Pré-tratamento	Pós-tratamento	% melhora	“p”
Histopatologia	20,15 ± 6,09	11,43 ± 6,96	43,27	$p < 0,0001$
PASI	18,84 ± 12,71	8,82 ± 7,41	53,17	$p < 0,0001$
Inflamação Total	25,31 ± 6,95	14,13 ± 7,10	44,17	$p < 0,0001$
PASI Local	8,61 ± 5,45	4,06 ± 3,07	52,87	$p < 0,0001$
Inflamação Local	7,23 ± 1,61	4,44 ± 1,96	38,65	$p < 0,0001$

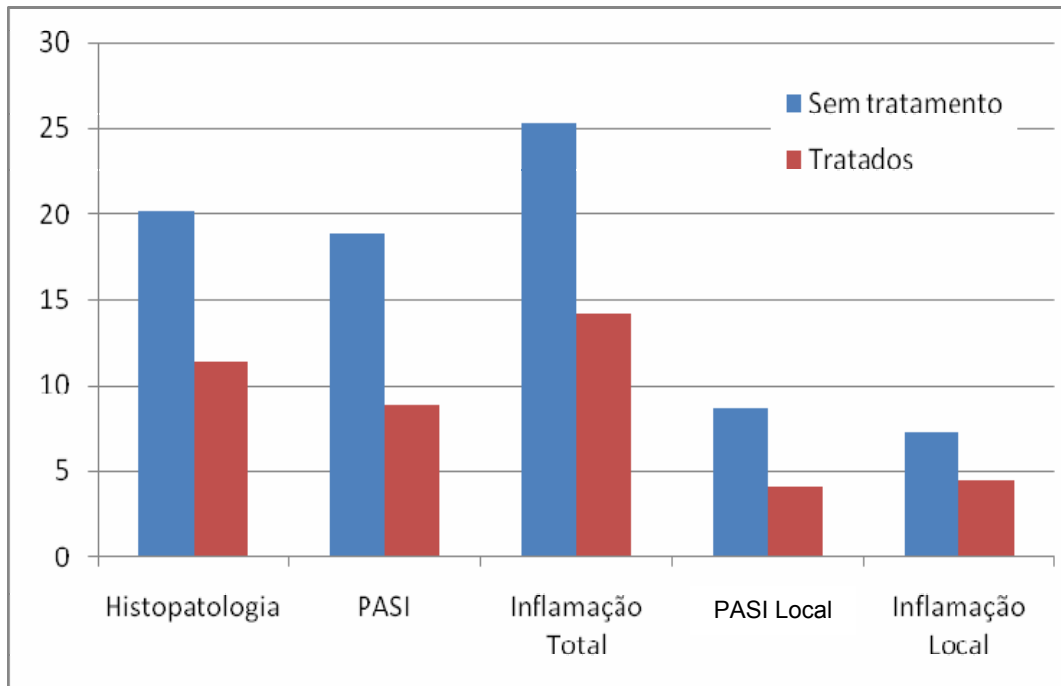


Gráfico 1. Resultados das avaliações histopatológicas e clínicas nos pacientes antes e após tratamento sistêmico específico. As avaliações antes e após tratamento são significativamente diferentes ($p < 0,0001$).

Histopatologia

Na análise dos fragmentos de pele lesada, detectou-se melhora histológica significativa ($p < 0,0001$) de 43,27% após 60 dias de tratamento sistêmico (Tabela 1, Figuras 1 e 2).

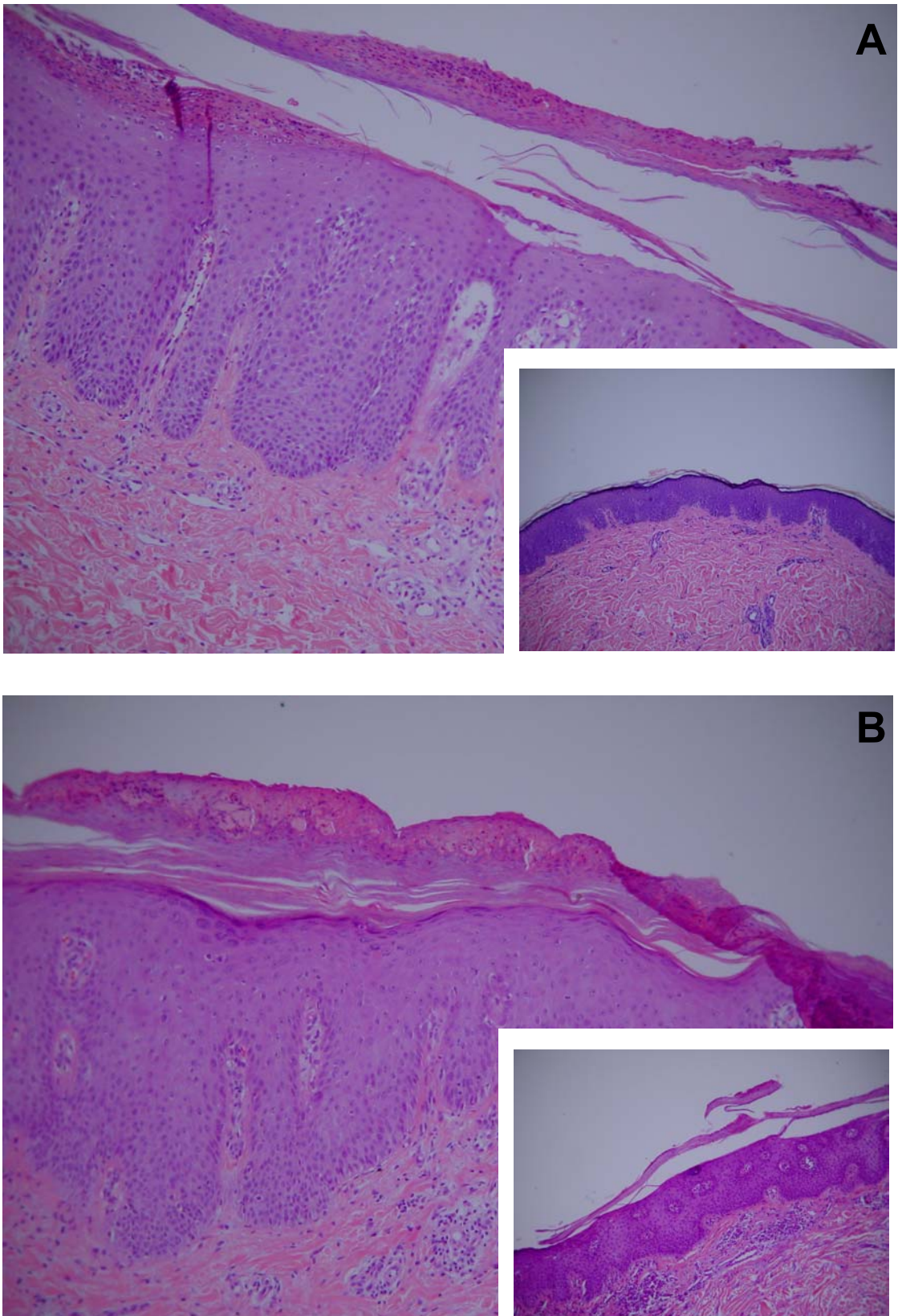


Figura 1. Cortes transversais de pele da face lateral da coxa de dois pacientes (A e B) antes do tratamento. Imagens menores referentes ao pós-tratamento, do respectivo paciente. HE 100x.

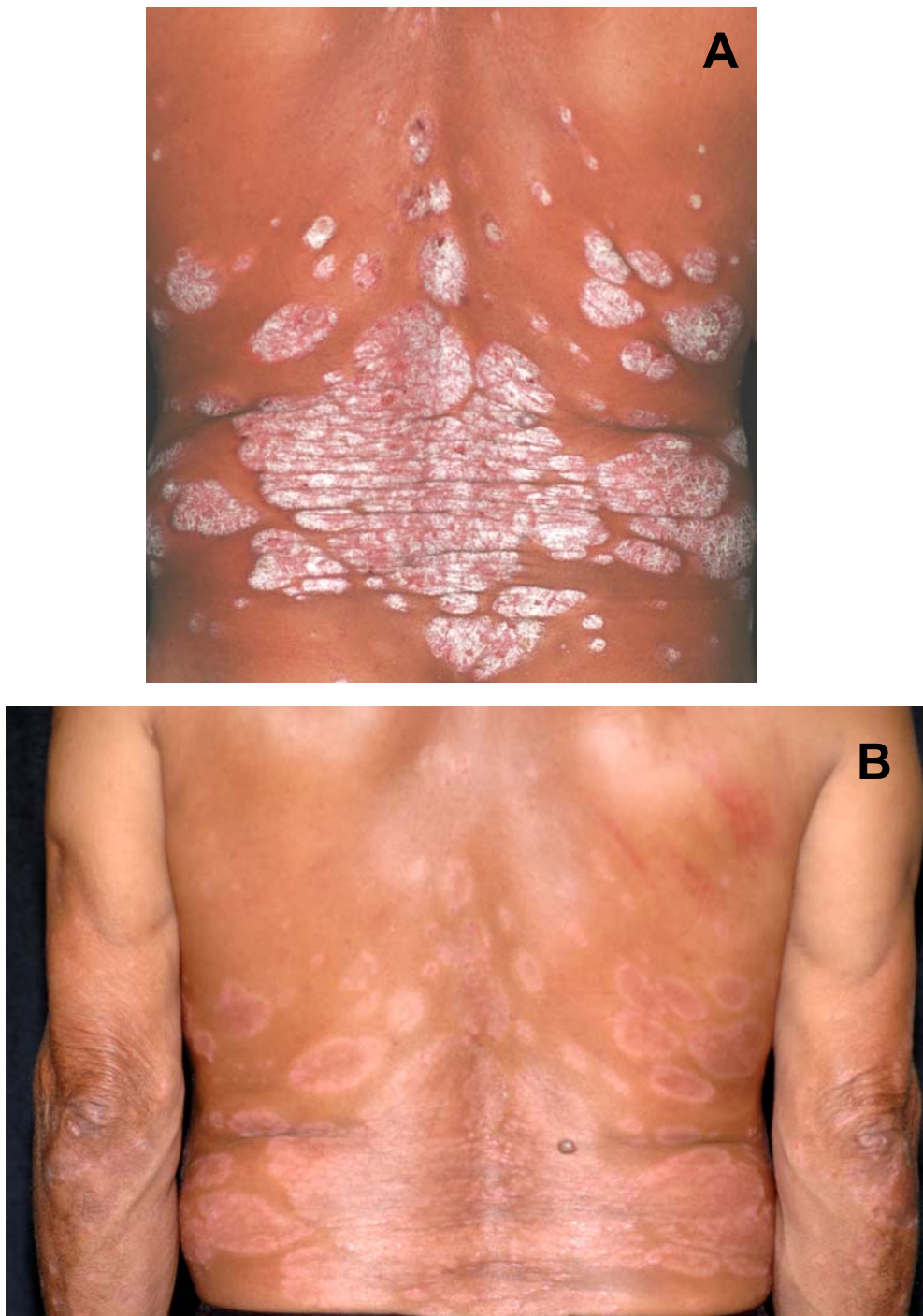


Figura 2. Fotografias da região lombossacral de um paciente com psoríase em placa antes do tratamento (A) e após 60 dias de tratamento sistêmico (B)

Correlação entre histopatologia e avaliação clínica

A correlação entre histopatologia e todos os índices de avaliação clínica antes do tratamento não foi significativa (Tabela 2). Após 60 dias de tratamento sistêmico houve correlação entre histopatologia e *Inflamação Total* ($p=0,0281$) e com *Inflamação Local* ($p=0,0011$) (Tabela 2).

Os pacientes foram também classificados de acordo com a gravidade da doença medida pelo PASI de acordo com Schmitt & Wozel ⁽⁹⁾ em 2005: pacientes com psoríase leve PASI < 12 (n=39) e pacientes com psoríase moderada/grave PASI ≥ 12 (n=33) independentemente do momento do tratamento se pré ou pós.

Em pacientes com psoríase moderada/grave (PASI ≥ 12) não detectamos correlação entre a histopatologia e qualquer índice de gravidade e extensão clínica. Já nos pacientes com doença leve (PASI < 12) houve correlação entre a histopatologia e PASI ($p=0,0160$), *Inflamação Total* ($p=0,0002$) e Histopatologia e *Inflamação Local* ($p<0,0001$). Os resultados das correlações estabelecidas estão compilados na Tabela 2.

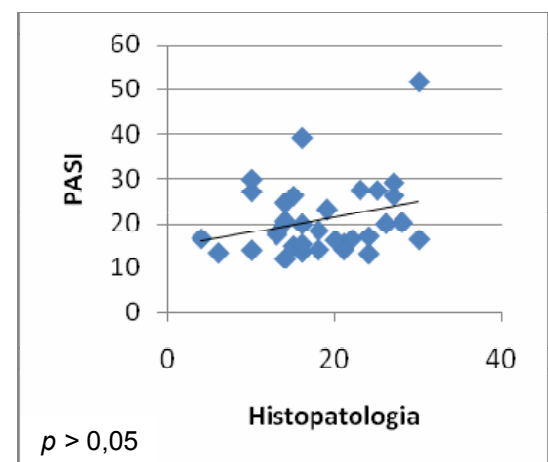
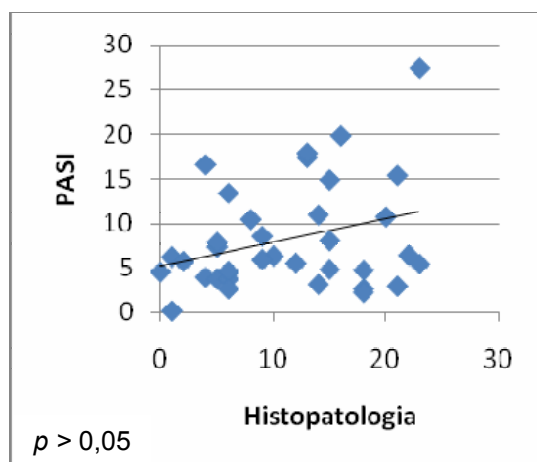
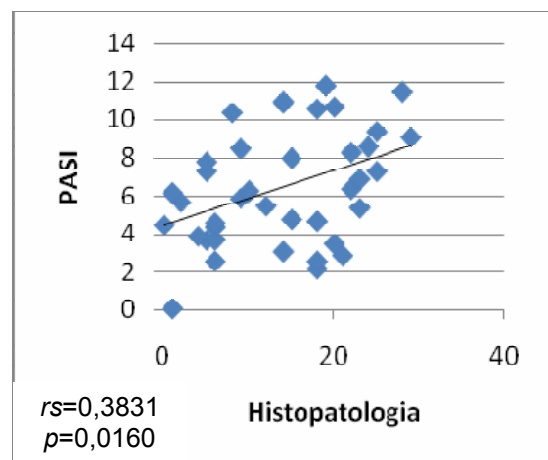
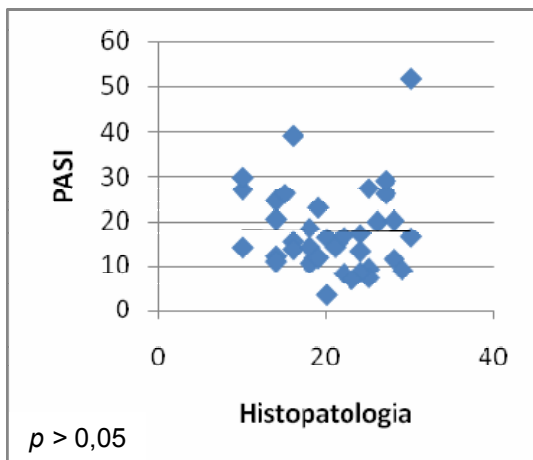
Tabela 2. Correlação entre as alterações histopatológicas e os índices de gravidade e extensão da psoríase.

	Histopatologia x PASI	Histopatologia x Inflamação Total	Histopatologia x PASI Local	Histopatologia x Inflamação local
Pré- tratamento (n = 36)	ns*	ns	ns	ns
Pós- tratamento (n = 36)	ns	$rs = 0,3609$ $p = 0,0281$	ns	$rs = 0,5133$ $p = 0,0011$
PASI < 12 (n = 39)	$rs = 0,3831$ $p = 0,0160$	$rs = 0,5631$ $p = 0,0002$	ns	$rs = 0,6590$ $p < 0,0001$
PASI ≥ 12 (n = 33)	ns	ns	ns	ns

* não significativo ($p > 0,05$)

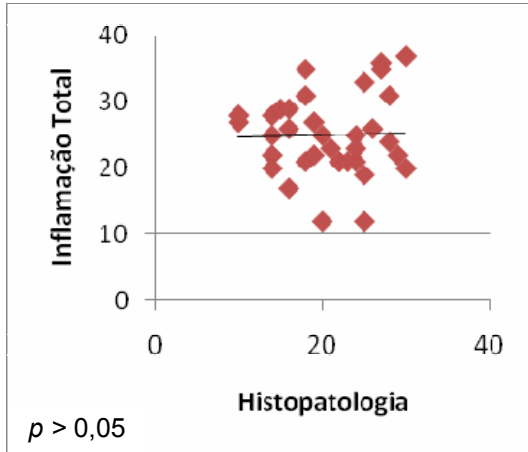
As correlações entre histopatologia e PASI (gráficos A a D) e entre histopatologia e *Inflamação Total* (gráficos E a H) estão representadas nos gráficos de dispersão a seguir:

CORRELAÇÃO ENTRE HISTOPATOLOGIA E PASI*

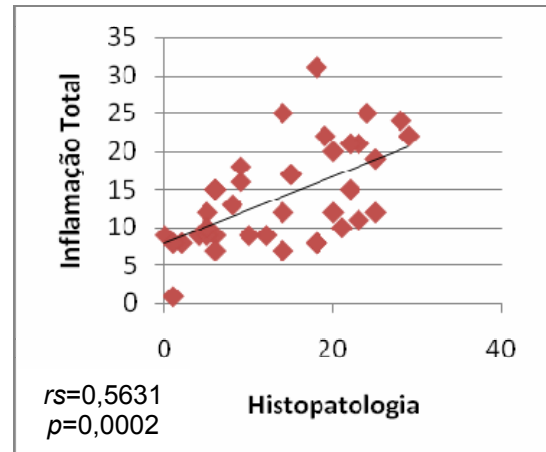


* O grau de inclinação determina o nível da correlação. Valores de $p > 0,05$ foram considerados não significativos.

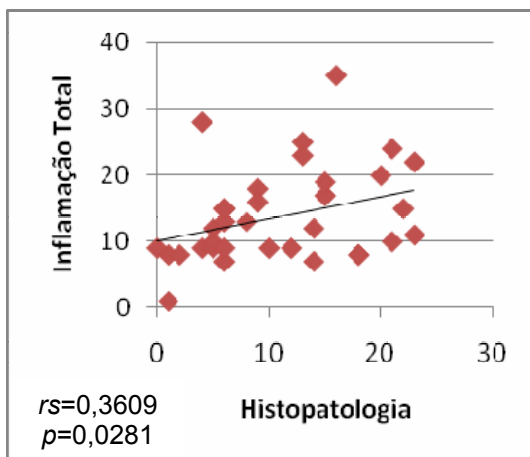
CORRELAÇÃO ENTRE HISTOPATOLOGIA E INFLAMAÇÃO TOTAL*



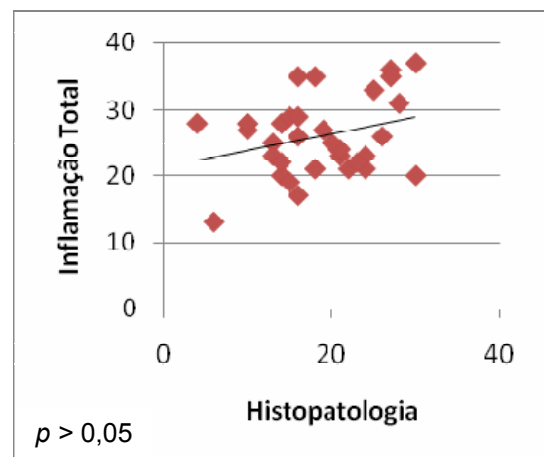
E. Pacientes pré-tratamento (n=36)



F. Pacientes com PASI < 12 (n=39)



G. Pacientes pós-tratamento (n=36)

H. Pacientes com PASI ≥ 12 (n=33)

* O grau de inclinação determina o nível da correlação. Valores de $p > 0,05$ foram considerados não significativos.

Embora os índices de avaliação clínica e a histopatologia se correlacionem positivamente e significativamente na média dos valores, houve discrepância entre alguns valores individuais. Seis pacientes (pacientes de nº 2, 3, 4, 12, 15 e 23) apresentaram piora do quadro quando avaliado pelo PASI, mas quando considerado somente os aspectos inflamatórios (*Inflamação Total*), ou seja, expurgando-se o parâmetro “área comprometida”, apenas um paciente (paciente de nº 4) apresentou piora (Tabela 3).

Ao considerarem-se os resultados obtidos no segmento do corpo em que foi realizada a biopsia (*PASI Local* e *Inflamação Local*), seis pacientes (pacientes de nº 2, 3, 12, 13, 15 e 23) apresentaram piora no “*PASI Local*”. Ao se considerar somente os aspectos inflamatórios locais (*Inflamação Local*), quatro pacientes pioraram (pacientes de nº 2, 12, 15 e 23) (Tabela 3).

Quanto à histopatologia, quatro pacientes tiveram escores mais elevados após o tratamento (pacientes de nº 15, 25, 33 e 34) (Tabela 3).

Tabela 3. Pacientes que apresentaram piora nos parâmetros avaliados e cujas avaliações clínicas e histopatológica estão em desacordo.

ALTERAÇÕES		PACIENTES (identificados por números)							
Histopatológicas						15	25	33	34
	PASI	2	3	4	12	15	23		
Clínicas	PASI <i>Local</i>	2	3		12	13	15	23	
	<i>Inflamação Total</i>			4					
	<i>Inflamação Local</i>	2				15	23		

DISCUSSÃO

No ambulatório de psoríase do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP/SP são atendidos semanalmente entre 30 a 40 pacientes e é considerado de referência para a população da própria cidade e da região. A população atendida no Serviço acredita-se, possui baixa renda familiar e baixo grau de escolaridade e são oriundas em sua absoluta maioria do Sistema Único de Saúde (SUS). Os pacientes atendidos nesse ambulatório apresentam quadros moderados a graves, com origem no ambulatório geral da especialidade do próprio hospital ou que são encaminhados por colegas de outros serviços ou

consultórios. Em princípio são pacientes candidatos ao tratamento sistêmico. Os medicamentos mais utilizados no serviço são o metotrexato, que tem custo acessível ao público e a acitretina, que é custeada pelo Estado devido ao alto custo do tratamento.

Os pacientes deste estudo foram tratados com MTX (n = 16) e ACT (n=20). A decisão de determinado paciente receber ou MTX ou ACT foi tomada em bases clínicas, laboratoriais, de capacidade de compreensão das informações e existência ou não de contraindicação a um ou outro medicamento (MTX ou ACT). Como exemplo, para os homens os parâmetros mais valorizados foram o consumo abusivo ou não de álcool e a presença de dislipidemia. Para as mulheres, estar em idade fértil e ter planos de engravidar. A coexistência de quadro articular também foi critério de definição terapêutica, no caso em favor do MTX. No entanto, algumas vezes, os pacientes não apresentam contraindicações para este ou aquele medicamento e, neste caso, os critérios de escolha entre um e outro ficam menos objetivos e mais ligados à experiência e às impressões clínicas dos médicos especialistas do serviço. Não houve alocação aleatória de pacientes a um ou outro medicamento, pois, comparação de um fármaco contra outro não foi objetivo do estudo.

Embora comparação entre os fármacos utilizados não fosse objetivo, não houve diferença significativa em nenhum parâmetro histológico ou clínico entre os dois medicamentos, nem pré nem pós-tratamento.

Na atenção clínica aos pacientes de psoríase, principalmente quando submetidos a ensaios clínicos, é necessário o uso de parâmetros de avaliação de gravidade e de resultados obtidos. Contudo, a aplicação cotidiana de métodos de análise estruturada de gravidade ou de seguimento parece ser pouco praticada na rotina.

O motivo da não utilização de rotina de método de avaliação de gravidade e de análise de resultados se deve ao desconhecimento sobre métodos de análise e de sua aplicação, ou ao tempo exigido para tal ou à pouca confiança dos dermatologistas quanto à validade do método ⁽⁷⁾.

O índice de extensão e gravidade da psoríase (PASI) foi definido em 1978 por Fredriksson & Petersson ⁽¹⁰⁾ como instrumento de medida de extensão e gravidade em trabalho que estudava a eficácia dos retinoides de uso oral em psoríase. O PASI

ganhou aplicação mundial após o órgão de regulação norte-americano “*Food and Drug Administration*” (FDA), estabelecer o PASI 75 (ou delta 75) como parâmetro de eficácia em estudos com fármacos imunobiológicos, definindo como objetivo a redução de 75% ou mais dos valores do PASI em relação ao pré-tratamento.

Langley e Ellis ⁽¹¹⁾ em 2004 compararam três sistemas de avaliação clínica e concluíram que o PASI era o mais difícil de ser aplicado e o que apresentava maior variação de resultados quando realizado por médico experiente ou inexperiente. Segundo estes autores, mesmo para médicos treinados, determinar a área comprometida especialmente em pacientes com psoríase grave é extremamente difícil.

Aschroft et al. ⁽¹²⁾ em 1999 promoveram a revisão crítica dos métodos de análise de gravidade então existentes utilizando como referencial os conceitos, assim definidos:

Validade, quando o instrumento é realmente capaz de medir aquilo a que se propõe medir. Ou seja, capaz de reconhecer e incorporar os diferentes critérios a serem medidos.

Reprodutibilidade, conceituado como teste capaz de prover os mesmos resultados quando se aplica o teste-reteste, e ainda que o índice de concordância de resultados entre diferentes avaliadores seja adequado.

Sensibilidade, ou seja, o teste deve ser capaz de captar alterações clínicas entre momentos diferentes.

No sentido de melhor aferir a validade e sensibilidade dos testes, métodos de avaliação de características clínicas específicas, por exemplo, do eritema, ou da infiltração foram pesquisados utilizando-se software para avaliar intensidade e variação do eritema; e de ultrassonografia para avaliar infiltração, mas a validade e reprodutibilidade desses métodos não foram comprovadas ⁽¹³⁾.

Neste trabalho, contrastaram-se as medidas clínicas com as alterações histopatológicas da psoríase e os índices totais (PASI e *inflamação total*) e locais (*PASI local* e *inflamação local*). Todos estes índices foram sensíveis, pois foram capazes de detectar melhora significativa após 60 dias de tratamento sistêmico o que foi corroborado pela redução dos fenômenos inflamatórios observados na histopatologia (Tabela 1).

Tanto o PASI, cuja estimativa da área entra na sua composição, como a *Inflamação Total*, em que não se avalia a área comprometida, apresentam a mesma capacidade de detectar as variações clínicas antes e após o tratamento. O mesmo ocorre com os índices locais em que avaliamos apenas o segmento do corpo em que foi retirada a biopsia (PASI *Local*) ou somente os aspectos inflamatórios da lesão-alvo (*Inflamação Local*).

De acordo com nossos resultados, qualquer observação estruturada que avalie o estado global do paciente considerando a gravidade das manifestações inflamatórias e/ou a extensão ou mesmo observação estruturada de uma região afetada e até de uma única lesão alvo são suficientemente sensíveis para detectar variações de estado clínico. A partir disto, avaliações objetivas mais simples e rápidas poderiam ser utilizadas na prática clínica principalmente para acompanhar a evolução da doença durante o tratamento.

Considerando, ainda, a concordância entre os índices calculados, PASI e PASI *Local*, conclui-se que a avaliação clínica poderia ser realizada apenas em um dos segmentos do corpo e se constituiria em um índice mais prático para avaliação objetiva da gravidade da doença (Tabela 3).

Quanto à validade, correlacionamos as avaliações clínicas com as alterações histopatológicas. A análise histopatológica se limita à lesão alvo que melhor representa todas as lesões do paciente. Por este motivo não era de se esperar correlação entre histopatologia e os índices que incorporam a área de comprometimento como o PASI e PASI *Local*. De fato os índices que mais se correlacionaram com a histopatologia foram a *Inflamação Total* e *Inflamação Local* (Tabela 2).

No entanto, não detectamos correlação entre histopatologia e nenhum dos índices de gravidade clínica da doença quando se tratava de quadros moderados/graves como os observados em pacientes pré-tratamento e nos pacientes com PASI ≥ 12 . Em contrapartida, nos quadros mais leves observados em pacientes após 60 dias de tratamento ou os pacientes com PASI < 12 , houve correlação entre histopatologia e alguns índices de gravidade clínica (Tabela 2 e Gráficos de Dispersão A-H).

O fato de não termos detectado correlação entre histopatologia e *Inflamação Total* e *Inflamação Local* nos pacientes com doença moderada/grave reforça a

dificuldade de se discriminar clinicamente manifestações inflamatórias exuberantes, mesmo porque, eritema e descamação são parâmetros clínicos que sofrem influência do meio externo como: temperatura e umidade ambiental, atividade física do paciente, produtos hidratantes e mesmo de fatores como: cor da pele, comorbidades, sexo e idade dos pacientes ⁽¹¹⁾. Fica claro que, nestes pacientes com doença moderada/grave, a validade dos índices de gravidade clínica é questionável quer pela dificuldade de precisão dos parâmetros inflamatórios, quer pela dificuldade de avaliação da área comprometida.

Em conclusão, qualquer avaliação objetiva dos fenômenos inflamatórios e/ou estimativa de área de comprometimento já seria útil no acompanhamento da evolução clínica do paciente. Nos casos de psoríase moderada/grave ainda carecemos de ferramentas de avaliação clínica mais fidedignas embora nos pareça irreal que apenas um índice possa contemplar todos os aspectos físicos e psicológicos que devem ser considerados para determinação da gravidade da doença.

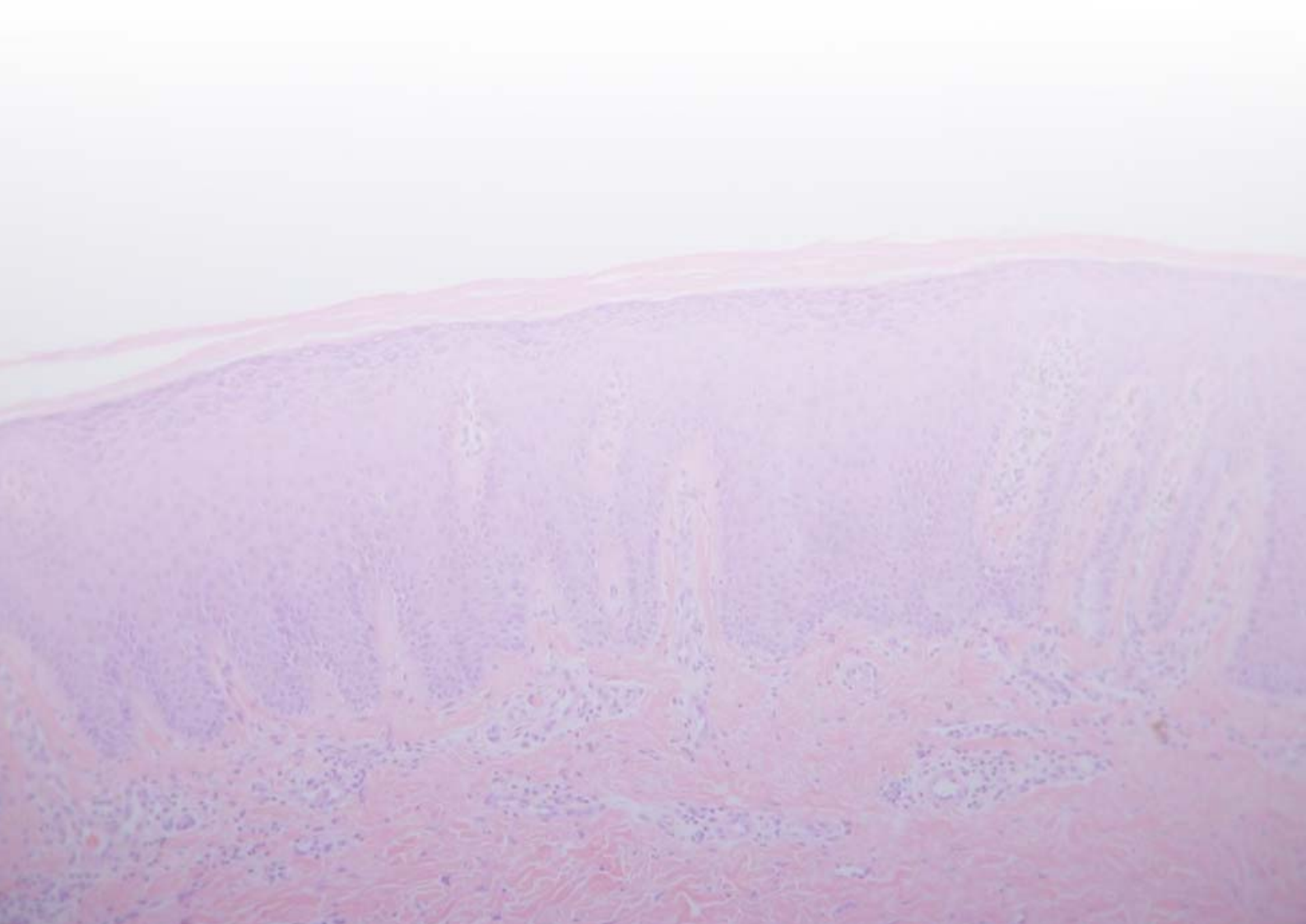
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- * Referências bibliográficas elaboradas de acordo com o International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1997; 126:36-47.
1. Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF. Psoríase. *An Bras Dermatol* 2001; 76: 141-67.
 2. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 699-711.
 3. Brinster NK. Dermatopathology for the surgical pathologist: a pattern based approach to the diagnosis of inflammatory skin disorders (part I). *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 76-96.
 4. Sampaio SAP, Rivitti EA. Erupções eritêmato-escamosas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA, editores. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas 2008; 167-183.
 5. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, Elsner P, Grob JJ, Coenraads PJ, Bavinck JN, Williams H; European Dermato-Epidemiology Network. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. *J Invest Dermatol*. 2003; 120: 738-41.

-
6. van de Kerkhof PC, Kragballe K, Austad J, Berth-Jones J, Cambazard F, de la Brassinne M, Ljungberg A, Murphy G, Papp K, Wozel G. Psoriasis: severity assessment in clinical practice. Conclusions from workshop discussions and a prospective multicentre survey of psoriasis severity. *Eur J Dermatol.* 2006; 16(2): 167-71.
 7. Ribera M, Mirada A, Spa C. et al. Encuesta sobre la psoriasis realizada a dermatólogos españoles. *Piel* 2005; 20: 107-111.
 8. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152: 861-7.
 9. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210: 194-9.
 10. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-44.
 11. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-9.
 12. Ashcroft DM, Wan Po AL, Williams HC, Griffiths CEM. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999; 141: 185-91.
 13. Ormerod AD, Dwyer CM, Weller R, Cox DH, Price R. A comparison of subjective and objective measures of reduction of psoriasis with the use of ultrasound, reflectance, colorimetry, computerized video image analysis, and nitric oxide production. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 51-7.
-

Trabalho 2

Psoríase: correlação entre aspectos clínicos e histopatológicos da lesão em placa, antes e após tratamento sistêmico específico



Psoríase: correlação entre aspectos clínicos e histopatológicos da lesão em placa, antes e após tratamento sistêmico específico.

Silva, MFP¹, Marques, MEA², Parise-Fortes, MR³, Miot LDB³, Marques, SA³.

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Marília – UNIMAR/SP

² Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP/SP

³ Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP/SP

RESUMO:

FUNDAMENTOS: Psoríase é doença inflamatória da derme e epiderme. Avaliação clínica é parâmetro essencial na indicação e avaliação de resultados terapêuticos. Alteração clínica é tradução macromorfológica de achados micromorfológicos. **OBJETIVO:** investigar a correlação entre índices de gravidade clínica de lesão alvo e achados histopatológicos, antes e depois de tratamento sistêmico de pacientes com psoríase em placa. **MÉTODOS:** Avaliação padronizada dos índices clínicos de inflamação de placa de psoríase, e a correspondência histopatológica. Nos momentos pré e pós-tratamento sistêmico. **RESULTADOS:** Foram estudados 36 pacientes. Os escores clínicos e histopatológicos foram capazes de detectar melhora significativa entre o pré e pós-tratamento. Houve plena correlação entre escore clínico e intensidade das alterações histopatológicas da epiderme: acantose, espongirose, hiperkeratose e parakeratose. Houve correlação inesperada entre intensidade do eritema e grau de alterações epidérmicas como acantose, espongirose, hiperkeratose e parakeratose. **CONCLUSÃO:** Considerando-se apenas a lesão alvo, os índices clínicos utilizados e a análise histopatológica captaram a intensidade de melhora clínica dos pacientes. A variação histopatológica entre pré e pós-tratamento acompanhou estatisticamente a variação dos achados clínicos. A clara correlação entre eritema (parâmetro clínico) e grau de alterações epidérmicas (parâmetro histopatológico) pode decorrer do fato de ambos estarem respondendo a estímulos pró-inflamatórios comuns.

Palavras-chave: histopatologia, manifestações inflamatórias, psoríase, tratamento.

ABSTRACT:

BACKGROUND: Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin. Clinical appraisal is essential to decide the treatment indication and results evaluation. Clinical aspects are the macro morphologic consequence of the histopathological changes. **OBJECTIVE:** to investigate the correlation between severity index of target lesion and histopathological alterations observed before and after systemic treatment of plaque psoriasis patients. **METHODS:** Structured clinical evaluation of inflammatory severity index related to plaque psoriasis and the correspondent histopathological alterations, both, before and after systemic treatment. **RESULTS:** Thirty-six patients were studied. The clinical severity index applied and the histological study were able to detect global clinical improvement. There were statistic correlation between clinical index and degree of histopathological alterations on the epidermis, specifically with: epidermal hyperplasia, spongiosis, hyperkeratosis and parakeratosis and, with the neutrophils infiltration. There was unexpected correlation between erythema and the degree of epidermal hyperplasia, spongiosis, hyperkeratosis and parakeratosis. **CONCLUSION:** Taking in account only the target lesion, the clinical severity index used and the histological study were able to detect the global degree of improvement of the patients. The histological changes observed before and after treatment showed statistic correlation with the clinical appraisal. There was a statistical correlation between erythema (clinical parameter) and epidermal alterations (histological parameter), which may be consequence of both parameters, be an answer to the same pro-inflammatory stimulus.

Keywords: Clinical evaluation; Histopathology; Psoriasis; Treatment.

INTRODUÇÃO

Psoríase é doença inflamatória crônica da pele, caracterizada pela hiperplasia da epiderme, caráter recidivante com largo espectro de manifestações clínicas, cuja lesão clássica corresponde a uma placa eritemato-descamativa, de aspecto micáceo e limites nítidos. Atualmente, a psoríase em placas é a mais prevalente doença autoimune causada por ativação inapropriada da resposta imune celular ^(1, 2, 3, 4).

As alterações histopatológicas na placa de psoríase são bem características e compromete a derme e a epiderme. Na derme papilar ocorrem proliferação e dilatação de pequenos vasos, edema e infiltrado perivascular predominantemente linfocítico, mas não é raro haver neutrófilos presentes no infiltrado. Na camada basal ocorre aumento de mitoses de queratinócitos. A camada espinhosa apresenta-se regularmente alongada (acantose), com discreto edema entre as células (espongiose) e, algumas vezes, há marcada exocitose de neutrófilos que se agregam na porção superior da camada espinhosa formando pequenas pústulas denominadas de “pústulas espongiformes de Kogoj”. Há diminuição ou mesmo ausência da camada granulosa de localização suprapapilar. Ocorrem aumento e retenção dos núcleos no extrato córneo (hiperparaceratose) e, muitas vezes, com a infiltração e acúmulo de neutrófilos formando os denominados “microabscessos de Munro” ^(2, 3, 4, 5).

De todas as alterações apresentadas somente a presença das pústulas espongiformes de Kogoj e os microabscessos de Munro permitem o diagnóstico histológico preciso de psoríase uma vez que algumas outras doenças apresentam aspecto psoriasiforme como a pitíriase rubra pilar, a parapsoríase e a micose fungoide ⁽²⁾.

Nas últimas três décadas houve crescente necessidade de se comparar eficácia de tratamentos, medicamentos e evolução de quadros clínicos nos pacientes com diferentes formas de psoríase. Neste sentido, Naldi et al.⁽⁶⁾ em 2003 identificaram mais de 44 sistemas de avaliação utilizados em ensaios clínicos entre 1977 e 2000. Apesar da variedade de opções não há consenso sobre qual a melhor ferramenta para avaliação da gravidade e seguimento da doença.

A intensidade das manifestações inflamatórias clássicas da psoríase como eritema, infiltração e descamação entram na composição dos índices de gravidade e

são motivos de controvérsia uma vez que eritema e descamação são alterações que podem sofrer influência de fatores externos podendo não refletir fidedignamente a gravidade da lesão e com isto superestimar ou subestimar o índice calculado ⁽⁷⁾. Alguns autores concordam que o aspecto infiltrado da pele seja a melhor medida das alterações cutâneas.

Métodos de avaliação de características clínicas específicas, por exemplo, do eritema, ou da infiltração foram pesquisados utilizando-se software para avaliar intensidade e variação do eritema; e de ultrassonografia para avaliar infiltração, mas a validade e reprodutibilidade desses métodos não foram comprovadas ⁽⁸⁾.

As alterações inflamatórias detectadas histologicamente produzem as alterações clínicas. Assim, as principais alterações clínicas na placa psoriática como o eritema, o aspecto infiltrado da pele e a descamação são tradução direta das alterações histopatológicas. No entanto, na literatura não se identificam trabalhos que estudem e estabeleçam associação e correlação de intensidade entre os parâmetros histopatológicos descritos e a apresentação clínica correspondente.

O objetivo deste trabalho é correlacionar dados clínicos de lesão alvo de pacientes de psoríase virgem de tratamento ou em plena atividade clínica com os achados histopatológicos obtidos por biópsia da mesma lesão alvo antes e após 60 dias de tratamento sistêmico específico.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Pacientes:

Para o desenvolvimento da pesquisa foram estudados 36 pacientes atendidos no ambulatório de psoríase do Departamento de Dermatologia da FM-UNESP/Botucatu. A amostra constituiu-se em 10 mulheres e 26 homens com idade entre 23 e 85 anos (média de 49 anos).

1.1. Critérios de inclusão utilizados:

Pacientes, maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico de psoríase em placas há mais de cinco anos, com lesões de pele em atividade, virgem de tratamento ou há 30 dias sem tratamento tópico ou sistêmico e que tenham

concordado em participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Indicação clínica para tratamento sistêmico com metotrexato (MTX) ou acitretina (ACT).

1.2. Critérios de exclusão utilizados:

Desejo e planejamento de gravidez breve futura, gravidez, amamentação, etilismo, infecções em atividade, presença de neoplasias ou diagnóstico de neoplasia nos últimos cinco anos, falta de condições de compreensão ou aderência aos propósitos do estudo.

2. Métodos:

Os pacientes que preenchiam as condições de inclusão e concordavam em participar da pesquisa eram submetidos a avaliação clínica padronizada para calcular a gravidade dos aspectos inflamatórios da lesão alvo que foi conduzida por único médico treinado. Era submetido à biópsia de pele praticada com *punch* de 4 mm, após anestesia local; coletava amostras de sangue para os exames exigidos para a introdução do metotrexato (MTX) ou acitretina (ACT).

Após esta primeira abordagem e, não havendo contraindicação, o medicamento foi introduzido. A dose inicial de metotrexato foi de 7,5 mg/semana aumentados para 15 mg após 15 dias, se exames controles normais. Para a acitretina a dose inicial foi de 0,5 mg/kg de peso. Caso houvesse necessidade de medição tópica, mesmo que emolientes, a lesão considerada alvo, onde se realizou a biópsia, foi poupada do uso.

Os retornos foram reavaliados a cada 30 dias para avaliação clínica e laboratorial. Após 60 dias, independente do quadro clínico, todos os procedimentos da primeira abordagem eram repetidos.

2.1. Avaliação Clínica:

A partir de avaliação clínica global, foi escolhida uma lesão típica e representativa da psoríase do paciente. Em 28 pacientes a lesão-alvo se localizava nos membros inferiores, em sete pacientes foi escolhida lesão no tronco e um

paciente a lesão alvo se localizava no braço. A mesma lesão alvo foi avaliada antes e após 60 dias de tratamento sistêmico.

Uma vez determinada a lesão alvo, a avaliação clínica foi realizada levando-se em conta apenas os aspectos inflamatórios, atribuindo-se valores de 0 a 4 para os aspectos inflamatórios característicos da psoríase: eritema, infiltração e descamação. Somados os resultados a pontuação máxima que corresponde ao quadro mais grave foi de 12.

2.2. Histopatologia:

Biópsia:

As amostras de pele foram obtidas através de biópsia praticada com *punch* de 4 mm, após anestesia local com lidocaína. Os fragmentos foram identificados, conservados em formalina e encaminhados para exame histopatológico no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP.

Análise:

As lâminas foram analisadas em microscópio ótico aleatoriamente e de forma cega. Após observação dos cortes, foi escolhido para análise o que apresentava melhor face de corte e coloração. Foram observados quatro cortes/lâmina e atribuídos valores de 0 a 4 para os seguintes parâmetros (11 parâmetros no total) :

Camada basal:

1. Quantificação de mitoses: realizou-se a contagem e, a partir do máximo obtido de 16 mitoses, categorizou-se a quantificação em: $\text{escore}=0$ (até três mitoses/corte), $\text{escore}=4$ (mais de 12 mitoses/corte).

Camada espinhosa:

2. Acantose: $\text{escore}=4$ atribuído para a camada mais espessa;
 3. Espongiose: $\text{escore}=4$ atribuído para a camada mais edemaciada, e
 4. Quantificação de micropústulas de Kogoj: realizou-se a contagem e, a partir do máximo obtido de cinco micropústulas de Kogoj, categorizou-se a quantificação em: $\text{escore}=0$ (nenhuma), $\text{escore}=4$ (quatro ou mais micropústulas de Kogoj /corte)
-

Camada Granulosa:

5. Ausência da camada recebeu escore=4 e os demais escores foram atribuídos para a espessura e continuidade da camada de modo que quando havia integridade da camada o escore atribuído foi zero.

Camada Córnea:

6. Hiperceratose: escore=4 atribuído para a camada mais espessa;
7. Paraceratose: escore=4 atribuído para a maior quantidade de núcleos na camada, e
8. Quantificação de microabscessos de Munro: realizou-se a contagem e, a partir do máximo obtido de cinco microabscessos de Munro, categorizou-se a quantificação em: escore=0 (nenhuma), escore=4 (quatro ou mais microabscessos de Munro/corte)

Derme superficial:

9. Quantificação de vasos sanguíneos: escore=4 atribuído para a maior quantidade de vaso na derme;
10. Intensidade do infiltrado leucocitário escore=4 atribuído para a maior quantidade de células na derme, e
11. Presença de neutrófilos: escore=4 atribuído para a maior quantidade destas células na derme.

Validação da histopatologia:

A fim de validar os parâmetros utilizados na análise histopatológica, sortearam-se 15 lâminas (20% do total das lâminas analisadas neste trabalho) para serem observadas sob os mesmos critérios por dois outros patologistas.

3. Análise Estatística:

As comparações entre escores pré e pós-tratamento foi realizada através do teste de Wilcoxon para duas amostras relacionadas.

A associação entre as categorias clínicas e histopatológicas foi realizada através do teste Exato de Fisher.

As correlações entre os observadores foram realizadas através do Coeficiente de Correlação de Kendall (Γ).

Todas as análises foram realizadas empregando-se o programa estatístico INSTAT, Graph-Pad, San Diego, Califórnia (2000)

RESULTADOS

Avaliação Clínica

Os pacientes atendidos no Ambulatório de Psoríase do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP/SP apresentam quadros moderados a graves e, a princípio, são pacientes candidatos ao tratamento sistêmico. Os medicamentos mais utilizados no Serviço são o metotrexato, que tem custo acessível aos pacientes atendidos pelo Sistema Único e Saúde (SUS) e a acitretina, que é custeada pelo Estado devido ao alto custo do tratamento.

Da avaliação clínica, realizada apenas na lesão alvo, o valor mais alto obtido foi 10 (máximo de 12) para um paciente antes do tratamento e o menor valor foi dois, em um paciente após o tratamento. Após o tratamento os pacientes apresentaram, em média, melhora de 39% (Tabela 1).

Avaliação Histopatológica

Da mesma forma, foram atribuídos valores de 0 a 4 para onze alterações histopatológicas que normalmente são observadas na psoríase: mitose dos queratinócitos, acantose, espongiase, presença de micropústulas de Kogoj, integridade da camada granulosa, hiperkeratose, parakeratose, presença de microabscessos de Munro, aumento e dilatação dos vasos sanguíneos da derme, intensidade do infiltrado leucocitário e presença de neutrófilos na derme. Somados os resultados a pontuação máxima histopatológica que corresponde ao quadro mais grave é 44. O valor mais alto foi de 30 (Figura 1A) para dois pacientes antes do tratamento e o menor valor encontrado foi um (Figura 1B) em dois pacientes após o tratamento. Após o tratamento os pacientes apresentaram melhora de 45,5% em média (Tabela 1).

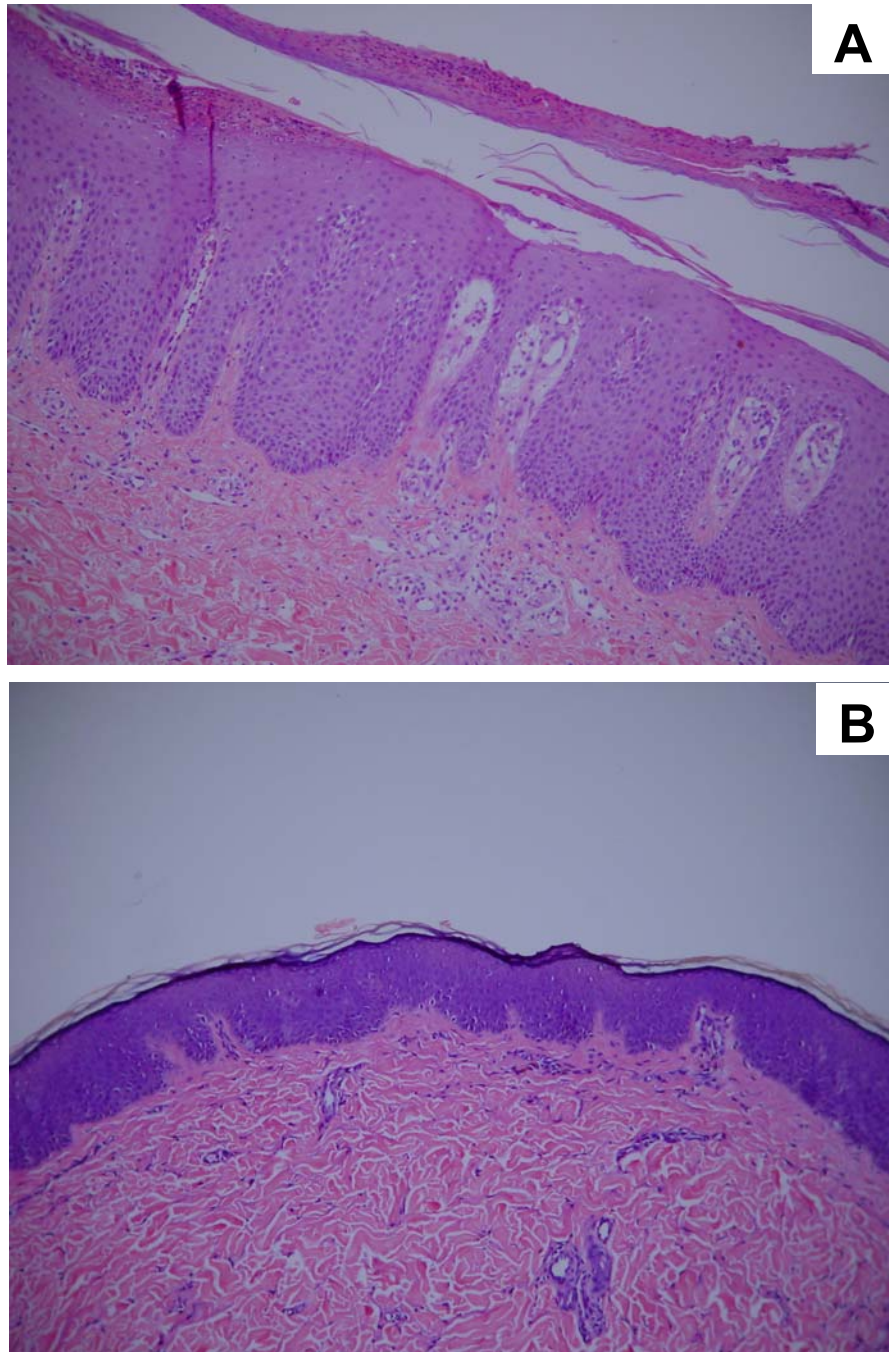


Figura 1. Cortes transversais de pele da face lateral da coxa de um paciente antes (A) e após tratamento (B). HE 100x.

Tabela 1. Somatória dos escores atribuídos para as alterações histopatológicas e para os aspectos inflamatórios na lesão alvo avaliados clinicamente antes e após tratamento sistêmico.

Pacientes	Histopatologia		Avaliação Clínica	
	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Pré-tratamento	Pós-tratamento
1	16	4	7	3
2	28	21	5	7
3	20	13	6	6
4	25	20	8	7
5	10	1	6	2
6	30	1	9	0
7	26	13	8	7
8	25	8	9	4
9	29	18	7	3
10	14	5	8	3
11	27	10	10	3
12	25	5	4	5
13	24	18	7	4
15	21	23	6	7
16	22	14	6	3
17	14	9	6	4
18	22	15	6	5
19	19	2	8	4
20	18	15	9	5
21	24	6	5	2
22	28	5	8	3
23	18	16	7	10
24	23	21	9	9
25	14	23	6	5
26	16	6	8	4
27	14	14	9	3
28	15	4	8	6
29	16	6	8	4
30	30	18	5	3
31	10	9	9	4
32	18	6	6	3
33	19	22	7	4
34	10	15	9	5
35	20	6	5	4
36	27	12	9	3
média±sd	20,58±5,86	11,22±6,94	7,19±1,53	4,39±1,99
% melhora	45,5%		39%	

Validação da Histopatologia

A correlação de Kendall (Γ) foi aplicada e as análises realizadas pelos três diferentes observadores se correlacionaram significativamente ao nível de 0,1% (Tabela 2).

Tabela 2. Correlação entre análises histopatológicas realizadas por três observadores.

	Observador 1	Observador 2
Observador 1	-	$\Gamma = 0,6092$ $p = 0,0008$
Observador 3	$\Gamma = 0,6070$ $p = 0,0008$	$\Gamma = 0,8183$ $p < 0,0001$

Considerando separadamente cada parâmetro clínico e histopatológico, também se observou melhora significativa dos pacientes. Apenas não foi detectada redução significativa quanto às micropústulas de Kogoj (Tabela 3).

Tabela 3. Média dos escores atribuídos para histopatologia e avaliação clínica na placa-alvo nos pacientes sem tratamento e após 60 dias de tratamento sistêmico

HISTOPATOLOGIA				
	Pré-tratamento	Pós-tratamento	% de melhora	"p"
Mitose	1,29	0,66	49	0,0056
Acantose	3,03	1,87	38	<0,0001
Espongiose	0,89	0,45	50	0,0018
Kogoj	0,32	0,18	42	0,1239*
Espessura granulosa	2,37	0,82	66	<0,0001
Hiperkeratose	2,58	1,58	39	<0,0001
Parakeratose	2,47	1,26	49	<0,0001
Munro	1,26	0,39	69	0,0005
Número de vasos	2,18	1,50	31	0,0045
Neutrófilos na derme	2,32	1,71	26	0,0036
Infiltrado leucocitário	1,82	0,71	61	0,0004
CLÍNICA				
	Pré-tratamento	Pós-tratamento	% de melhora	"p"
Eritema	2,37	1,58	33	<0,0001
Infiltração	2,47	1,45	41	<0,0001
Descamação	2,29	1,37	40	<0,0001

Demonstrou-se a associação entre os escores obtidos da análise histopatológica e escores clínicos atribuídos para eritema, infiltração e descamação na lesão alvo antes do tratamento. Houve associação significativa ($p < 0,01$) entre eritema e acantose, espongiose, hiperkeratose, parakeratose e presença de neutrófilos; infiltração e acantose, espongiose, hiperkeratose e parakeratose e, entre descamação e hiperkeratose, parakeratose e presença de neutrófilos (Tabela 4).

Tabela 4. Associação de categorias clínicas e histopatológicas antes do tratamento sistêmico.

Clínica	Eritema	Infiltração	Descamação
Histopatologia			
Mitose	ns*	ns	ns
Acantose	$p=0,0014$	$p=0,0017$	$p=0,035$
Espongiose	$p=0,0087$	$p=0,0093$	ns
Kogoj	ns	ns	ns
Espessura	ns	ns	ns
Hiperkeratose	$p=0,0069$	$p=0,0084$	$p=0,0162$
Parakeratose	$p=0,0038$	$p=0,0012$	$p=0,0018$
Munro	ns	ns	ns
Número de vasos	ns	ns	ns
Neutrófilos	$p<0,0001$	$p=0,032$	$p=0,003$
Infiltrado leucocitário	ns	ns	ns

* não significativo ($p>0,05$)

DISCUSSÃO

As alterações histopatológicas encontradas na psoríase são clássicas e estas, ainda que presentes em outras enfermidades, no seu conjunto, permitem o diagnóstico. Provavelmente por este motivo, os três observadores, em diferentes níveis de expertise, que analisaram os cortes histológicos apresentaram extrema concordância entre as avaliações.

O observador de nº1 recebeu treinamento suficiente para identificar e quantificar as alterações histopatológicas observadas na psoríase; o observador de nº2 é médico patologista e o observador de nº3 é médico patologista experiente e especializado em dermatopatologia. A correlação entre as três análises foi altamente significativa ($p<0,001$) o que indica, pelo menos para as lesões clássicas, facilidade e reprodutibilidade nas análises histopatológicas.

A associação entre parâmetros clínicos (eritema, infiltração e descamação) e histopatológicos antes do tratamento resultou em dois achados que chamam a atenção. Primeiro: os parâmetros clínicos estão associados às alterações

histopatológicas epidérmicas (acantose, espongirose, hiperkeratose e parakeratose). Segundo: a presença específica de neutrófilos no infiltrado dérmico está associada aos parâmetros clínicos (Tabela 4).

Algumas associações entre parâmetros clínicos e histológicos ocorreram como o esperado, como a associação encontrada entre descamação da pele com hiperkeratose e parakeratose ou mesmo a associação entre elevação da placa (infiltração) e alterações histopatológicas como a acantose, espongirose, hiperkeratose e parakeratose.

Outras associações encontradas não podem ser explicadas de forma tão direta, ou seja, diferentemente das associações anteriormente citadas, não possuem relação clara de causa e efeito. Foi o caso da associação entre eritema e as alterações epidérmicas (acantose, espongirose, hiperkeratose e parakeratose).

Eritema cutâneo deveria refletir as alterações inflamatórias vasculares na derme superficial, mas não foram encontradas associação entre estes parâmetros. Dos onze parâmetros avaliados na histopatologia, atribuir valores às alterações vasculares foi particularmente difícil. Isto porque ora havia muitos vasos de pequeno diâmetro ora havia poucos vasos de maior diâmetro. Provavelmente por estas dificuldades não foi possível estabelecer associação entre proliferação/dilatação dos vasos e eritema, embora seja esperada a existência de correlação. Talvez este importante parâmetro possa ser melhor avaliado por colorações específicas para vasos ou com a utilização de métodos imuno-histoquímicos.

O fato é que houve associação entre eritema e alterações epidérmicas. A associação positiva entre estes dois parâmetros pode ser atribuída aos mediadores imunológicos que promovem simultaneamente alterações vasculares na derme e proliferativas tanto na derme como na epiderme. Assim, ambos, eritema e alterações epidérmicas, seriam respostas aos mesmos estímulos pró-inflamatórios.

Ainda nesta linha de raciocínio, tenta-se explicar a associação improvável entre os parâmetros clínicos - eritema e descamação e a presença de neutrófilos na derme. Estes parâmetros não devem estar diretamente associados, ou seja, não devem ter relação de causa e efeito, mas tanto a presença de neutrófilos na derme como o eritema e a descamação são consequências de outro fenômeno detectado na histopatologia que foi o aumento global do infiltrado inflamatório. De fato, a correlação encontrada entre a presença de neutrófilos com a dilatação e com

infiltrado leucocitário nos faz supor que o aumento de neutrófilos repercute o aumento do infiltrado leucocitário e este está diretamente associado à vasodilatação e ao aumento da permeabilidade vascular, fruto de provável atividade pró-inflamatória mais intensa.

Os neutrófilos não são as principais células constitutivas do infiltrado leucocitário na derme que é basicamente mononuclear. No entanto, a presença dos mesmos na camada espinhosa, formando as “pústulas espongióticas de Kogoj”, e na camada córnea, formando os microabscessos de Munro, é característica e permite concluir pelo diagnóstico histológico de psoríase o que evidencia a importância destas células no processo inflamatório da lesão psoriática ⁽²⁾.

Para que exista extravasamento de células sanguíneas é necessário que ocorra alterações no diâmetro (vasodilatação) e no leito microvascular (aumento de permeabilidade vascular). Estas alterações vasculares são responsáveis pelo edema e o surgimento de vasos dilatados e tortuosos na derme. Para que os leucócitos saiam do vaso é fundamental a produção de quimiocinas solúveis e seus receptores, bem como a expressão de quimiocinas ligadas a glicosaminoglicanas presentes na membrana das células endoteliais ⁽⁹⁾. Estas quimiocinas agem nas moléculas de adesão promovendo aumento de síntese e expressão, aumento da avidéz de ligação e redistribuindo as moléculas de adesão pela superfície de leucócitos e células endoteliais ⁽¹⁰⁾.

Na psoríase, é bem documentada a sequência de eventos que acarreta o extravasamento de mononucleares, especialmente linfócitos T. No entanto, para neutrófilos, os estudos são escassos. Wetzel et al.⁽¹¹⁾ em 2006 descrevem a interação da integrina MAC-1 (CD11b/CD18) expressa por neutrófilos e CD90 expresso por células endoteliais. Estas moléculas de adesão podem ser estimuladas pela produção de IL-8 (CXCL8) por células endoteliais estimuladas por IL-1 e TNF- α ^(12, 13). Fatores do complemento como C5a também podem estar envolvidos na migração destas células ⁽¹⁴⁾. A produção de TNF- α é extensivamente estudada em psoríase e o papel importante desta citocina na formação da placa é bem documentado, inclusive o tratamento com imunobiológicos anti-TNF α resulta em regressão da atividade da doença.

Portanto, uma explicação possível para os resultados obtidos seria que o aumento na produção desta citocina estaria associado à maior presença de

neutrófilos no infiltrado dérmico (concomitantemente ao aumento e dilatação dos vasos, o que acarretaria eritema) e à hiperplasia de queratinócitos (resultando em hiperkeratose e parakeratose, conseqüentemente, descamação).

Assim, os parâmetros histológicos (acantose, espongiose, hiperkeratose e parakeratose) que não são diretamente associados aos parâmetros clínicos (eritema, infiltração e descamação) poderiam ser a expressão última dos distúrbios imunológicos pró-inflamatórios que constituem a etiopatogênese da psoríase.

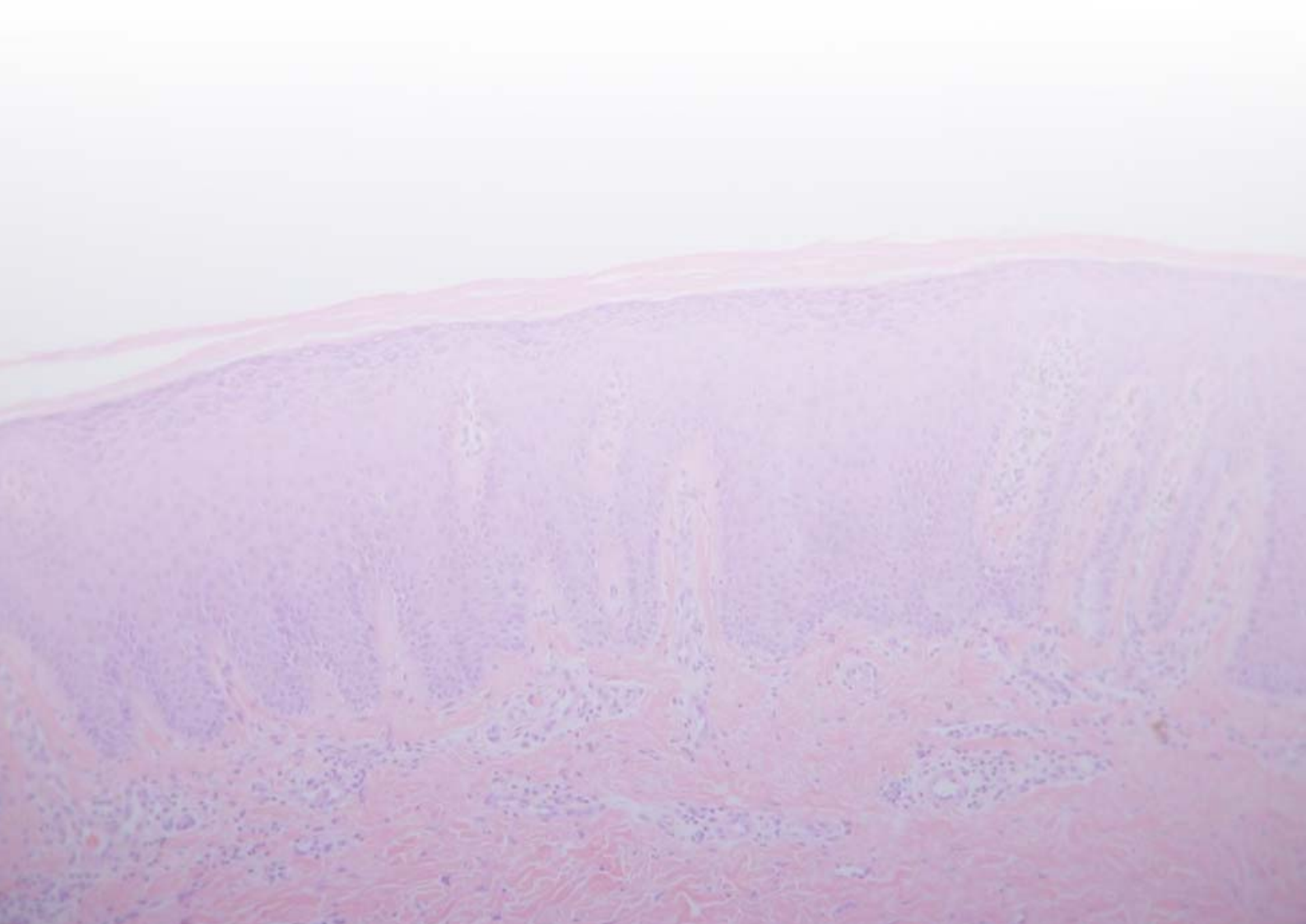
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- * Referências bibliográficas elaboradas de acordo com o International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1997; 126:36-47.
1. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 699-711.
 2. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
 3. Brinster NK. Dermatopathology for the surgical pathologist: a pattern based approach to the diagnosis of inflammatory skin disorders (part I). *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 76-96.
 4. Sampaio SAP, Rivitti EA. Erupções eritêmato-escamosas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA, editores. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas 2008; 167-183.
 5. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *New Engl J Med*. 2005; 352: 1899-912.
 6. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, Elsner P, Grob JJ, Coenraads PJ, Bavinck JN, Williams H; European Dermato-Epidemiology Network. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. *J Invest Dermatol*. 2003; 120: 738-41.
 7. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-9.
-

8. Ormerod AD, Dwyer CM, Weller R, Cox DH, Price R. A comparison of subjective and objective measures of reduction of psoriasis with the use of ultrasound, reflectance, colorimetry, computerized video image analysis, and nitric oxide production. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37: 51-7.
 9. Soler D, Humphreys TL, Spinola SM, Campbell JJ. CCR4 versus CCR10 in human cutaneous TH lymphocyte trafficking. *Blood* 2003; 101: 1677-82.
 10. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
 11. Wetzel A, Wetzig T, Haustein UF, Sticherling M, Anderegg U, Simon JC, Saalbach A. Increased neutrophil adherence in psoriasis: role of the human endothelial cell receptor Thy-1 (CD90). *J Invest Dermatol* 2006; 126: 441-52.
 12. Okubo Y, Koga M. Peripheral blood monocytes in psoriatic patients overproduce cytokines. *J Dermatol Sci* 1998; 17: 223-32.
 13. Duan H, Koga T, Kohda F, Hara H, Urabe K, Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2001; 26: 119-24.
 14. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007; 16: 779-98.
-

Trabalho 3

Psoríase: correlação entre gravidade clínica (PASI) e qualidade de vida (DLQI)
em pacientes com psoríase em placas antes e após tratamento sistêmico



Psoríase: correlação entre gravidade clínica (PASI) e qualidade de vida (DLQI) em pacientes com psoríase em placas antes e após tratamento sistêmico.

Silva MFP¹, Parise-Fortes MR², Miot LDB², Saad, MAT², Marques SA².

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Marília – UNIMAR/SP

² Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP/SP

RESUMO:

FUNDAMENTOS: Psoríase é doença inflamatória crônica que acomete pacientes de todas as idades e ambos os gêneros. Principalmente nas formas moderadas e graves repercute negativamente na qualidade de vida dos pacientes. **OBJETIVO:** correlacionar gravidade clínica através do índice PASI com qualidade de vida aferido pelo índice DLQI-BRA em pacientes com psoríase em placa, antes e após 60 dias de tratamento sistêmico. **MÉTODOS:** Pacientes virgem de tratamento ou com doença em atividade tiveram aferidos seus índices de gravidade pelo sistema PASI, por único avaliador treinado e responderam a questionário padronizado, DLQI-BRA, antes e após tratamento sistêmico. **RESULTADOS:** Foram estudados 35 pacientes, 26 do sexo masculino, média de idade de 46 anos. Não se detectou correlação entre PASI e DLQI-BRA. Mas houve correlação entre PASI e algumas subdivisões do DLQI-BRA, como, por exemplo, atividade profissional de atuação com público. **CONCLUSÃO:** A não correlação entre PASI e DLQI-BRA, no presente trabalho, pode estar relacionada à história crônica da doença, o que condicionaria melhor aceitação da enfermidade, e se tratar de população de baixa renda. A correlação detectada entre aqueles com atividade voltada ao público, sugere que há interferência com a atividade profissional específicas. É possível que itens do DLQI-BRA devam ser adaptados a pacientes de baixo grau de escolaridade e com difícil acesso à cultura.

Palavras-chave: DLQI, PASI, psoríase, tratamento.

ABSTRACT:

BACKGROUND: Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin that affects patients of all ages and both genders. The negative impact on quality of life is more serious among those patients with moderate to severe disease. **OBJECTIVE:** to correlate the psoriasis area and severity index (PASI) and the Brazilian adapted dermatology life quality index (DLQI-BRA) among plaque psoriasis patients before and after 60 days of systemic treatment. **METHODS:** Patients with no treatment so ever or with clinical activity of the disease were enrolled to PASI and DLQI-BRA evaluation before and after systemic treatment. **RESULTS:** Thirty-five patients were studied, 26 males, mean age of 46 years. There was no correlation between PASI and DLQI-BRA. But, there was correlation between PASI and topics of DLQI-BRA, such as job performance with public. **CONCLUSION:** The non-correlation between PASI and DLQI-BRA in this investigation may be related to the chronic history of disease, which constrain better acceptance of the illness and to the low income and social profile of the patients. The observed correlation among those with public activity suggests that some professions would be more impacted by the disease. It is possible that DLQI-BRA questions should be adapted to patients of low income and with difficulties to culture access.

Keywords: Clinical evaluation; Psoriasis; Quality of life; Treatment.

INTRODUÇÃO

Psoríase é doença inflamatória crônica da pele, caracterizada pela hiperplasia da epiderme, caráter recidivante e apresenta largo espectro de manifestações clínicas, cuja lesão clássica corresponde a placa eritemato-descamativa, de aspecto micáceo e limites nítidos. A doença frequentemente é benigna e é possível o controle medicamentoso e fototerápico das lesões, além de ser aconselhável o acompanhamento psicológico uma vez que os pacientes sofrem considerável estresse emocional; baixa autoestima; ansiedade e depressão, com frequente repercussão negativa na atividade clínica da enfermidade ^(1, 2).

Como sugerido por Finlay⁽³⁾ em 2005, além do grau de gravidade, como parâmetro de indicação clínica, outras variáveis como o impacto da doença na qualidade de vida do paciente, devem ser consideradas quando da definição terapêutica frente aos pacientes com psoríase.

A psoríase, principalmente nas formas moderada e graves, causa limitação funcional e repercute negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Os sintomas relacionados à psoríase como prurido, eritema e descamação comprometem as atividades cotidianas e o relacionamento social dos pacientes ^(4, 5).

A aparência da pele pode causar angústia, preocupação e constrangimento o que pode levar o paciente a restringir suas atividades sociais, recreativas e produtivas. A psoríase pode influenciar negativamente nos relacionamentos afetivos e sexuais ⁽⁶⁾. O aspecto econômico também é fonte de preocupação para os pacientes seja diretamente, pelo custo do tratamento, ou indiretamente pela perda de produtividade e afastamento para consultas e tratamento ⁽⁷⁾.

Vários questionários foram desenvolvidos para avaliar as limitações impostas ao paciente pela doença ou tratamento. O DLQI é um questionário usado para este fim e objetiva avaliar a relevância de questões relacionadas aos sintomas, atividades diárias, lazer, trabalho/escola, relações pessoais e tratamento ^(8, 9).

Na maioria dos trabalhos, o questionário é respondido pelo próprio paciente e é um instrumento sensível para verificar a eficácia de tratamentos. Invariavelmente, os escores do DLQI estão significativamente associados ao PASI: à medida que diminuem os valores do PASI durante o tratamento os valores do DLQI também diminuem. Atualmente, os parâmetros de qualidade de vida são considerados

essenciais para a definição da gravidade da doença e do tratamento a indicar ^(10, 11, 12).

A fidedignidade e utilidade destes instrumentos dependem do nível de escolaridade, nível cultural e intelectual do paciente. É necessário que o paciente possa ler e compreender integralmente as questões ou, pelo menos, que possa compreendê-las caso seja inquirido. Na literatura não foram identificados trabalhos de aplicação do DLQI em populações com baixo nível escolar e cultural.

A avaliação da gravidade da doença (PASI) e das dificuldades que a enfermidade impõe aos seus portadores (DLQI) é importante para dar respaldo à necessidade de medicações sistêmicas, bem como, são parâmetros para o acompanhamento do tratamento e ajuste de doses.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Pacientes

Para o desenvolvimento da pesquisa foram estudados 35 pacientes com diagnóstico de psoríase em placas, atendidos no Ambulatório de Psoríase do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP. A amostra constituiu-se de nove mulheres e 26 homens com idade entre 23 e 85 anos (média de 46 anos).

Os pacientes que concordavam em participar da pesquisa assinavam termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP/SP. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica padronizada para calcular a gravidade de sua enfermidade (PASI) que foi conduzida por único dermatologista treinado e respondiam ao questionário (DLQI-BRA) de 10 perguntas diretas inquiridas por um entrevistador.

Após esta primeira abordagem o medicamento foi introduzido. A dose inicial de metotrexato foi 7,5 mg/semana aumentados para 15 mg após 15 dias, se exames controles estivessem normais. A dose inicial de acitretina foi de 0,5 mg/kg de peso. Caso houvesse necessidade, era associada medição tópica concomitante.

Os retornos foram reavaliados a cada 30 dias para avaliação clínica e laboratorial. Após 60 dias, independente do quadro clínico, os procedimentos da primeira abordagem foram repetidos.

2. Métodos

2.1. Gravidade Clínica - PASI (Psoriasis Algorithm Severity Index):

O PASI é o resultado de pontuação simples para avaliação de gravidade da psoríase e que varia de 0 (ausência de lesão) a 72 (quadro clínico eritrodérmico grave). Este índice é obtido atribuindo-se os valores: 0 (sem manifestação); 1 (leve); 2 (moderado); 3 (grave) e 4 (gravíssimo), para os aspectos clínicos mais relevantes da psoríase: eritema (E); infiltração (I) e descamação (D) nas quatro regiões do corpo: cabeça (C); membros superiores (MS); tronco (T) e membros inferiores (MI). Estimam-se também a área (A) comprometida atribuindo-se os valores: 1 (>10%); 2 (10 – 29%); 3 (30-49%); 4 (50-69%); 5 (70-89%) e 6 (<90%). Considerando que, cabeça (couro cabeludo principalmente), membros superiores, tronco e membros inferiores correspondem a, aproximadamente, 10%, 20%, 30% e 40% da superfície do corpo, respectivamente, o PASI é calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{PASI} = 0,1(E_C+I_C+D_C)A_C + 0,2(E_{MS}+I_{MS}+D_{MS})A_{MS} + 0,3(E_T+I_T+D_T)A_T + 0,4(E_{MI}+I_{MI}+D_{MI})A_{MI}$$

2.2. Qualidade de Vida - DLQI-BRA (Dermatology Life Quality Index-Brasil):

O DLQI é questionário resumido que visa estimar a qualidade de vida dos pacientes com doença de pele tal qual o paciente a percebia na semana imediatamente anterior à sua aplicação. O questionário é composto por 10 questões cujo escore máximo é 30, inquiridas na forma de entrevista, em que o entrevistador se limita a ler a pergunta, oferecer as alternativas de resposta e assinalar no questionário a resposta dada pelo paciente. As questões abordam os sintomas e queixas (questões 1 e 2); atividades diárias (questões 3 e 4); atividades recreativas (questões 5 e 6); atividades profissionais e escolares (questão 7); relações pessoais (questões 8 e 9) e tratamento (questão 10). Para cada questão é atribuído um valor: 0 (nenhum/ sem relevância); 1 (um pouco); 2 (muito) e 3 (muitíssimo). O questionário original foi transladado para o português do Brasil e validado através da publicação de Martins⁽⁹⁾ e col. em 2004.

3. Análise Estatística:

Na análise comparativa antes e após tratamento, foi realizado o teste de Wilcoxon para duas amostras relacionadas.

As correlações entre gravidade da doença (PASI) e qualidade de vida (DLQI) e suas subdivisões foram feitas utilizando o coeficiente de correlação de Spearman (r_s).

Todas as análises foram realizadas empregando-se o programa estatístico INSTAT, Graph-Pad, San Diego, Califórnia (2000) e, o nível de significância adotado foi de 0,05%.

RESULTADOS

O Ambulatório de psoríase atende pacientes oriundos da cidade de Botucatu (130.000 habitantes) e cidades circunvizinhas que, na maioria, possuem menos de 20.000 habitantes sendo 30% na zona rural cuja atividade econômica principal está ligada ao setor primário (agropecuária) e serviços [IBGE, 2008 ⁽¹³⁾].

Os pacientes são atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em convenio com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP/SP, portanto com verbas de custeio de ambas as entidades. As características dos pacientes estudados estão resumidas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Características Socioeconômicas dos Pacientes

OCUPAÇÃO			
	Total (n=35)	Homens (n=26)	Mulheres (n=9)
Serviços domésticos	6	1	5
Servidores públicos	3	3	0
Trabalhadores rurais	5	4	1
Trabalhadores do comércio	13	11	2
Aposentados	8	7	1
ESCOLARIDADE			
Semialfabetizados	3	1	2
Até 4 anos (primário)	5	4	1
Até 8 anos (ginasial)	14	10	4
<i>Incompletos</i>	8	7	1
<i>Completos</i>	6	4	2
Até 11 anos (colegial)	11	9	2
<i>Incompletos</i>	5	4	1
<i>Completos</i>	6	5	1
Mais de 11 anos (superior)	2	2	0
Média (anos cursados)	6,2	6,3	6,0
ESTADO CIVIL			
Solteiros	6	5	1
Casados	19	15	4
Separados/divorciados	8	5	3
Viúvos	2	1	1
DURAÇÃO DA DOENÇA (anos)			
média	14,9	15,3	13,8

Tabela 2. Características e Resultados Gerais nos Grupos Avaliados

	Valores	
	Pré- tratamento	Pós-tratamento
Nº de pacientes	35	23
<i>Homens</i>	26	15
<i>Mulheres</i>	9	8
Média de idade (anos)	46,74	46,04
<i>Homens</i>	50,5	49,93
<i>Mulheres</i>	35,89	38,75
Média PASI	20,4	8
<i>Homens</i>	21,77	7,68
<i>Mulheres</i>	16,43	8,61
Média DLQI-BRA	11,2	5,35
<i>Homens</i>	10,96	4,53
<i>Mulheres</i>	11,89	6,88

Índice de Qualidade de Vida (DLQI-BRA)

A média dos pontos obtidos no questionário de qualidade de vida respondido pelos pacientes antes do tratamento foi de 11,2 e após o tratamento de 5,3. A diferença entre o grupo sem tratamento e grupo tratado é significativa ($p < 0,01$) assim como o PASI em que há redução significativa entre o grupo sem tratamento (média=20,4) e o grupo tratado (média=8,0) (Tabela 3).

Tabela 3. Diferenças entre pacientes sem tratamento e pacientes tratados com medicação sistêmica por 60 dias

	Pré-tratamento (n=35)	Pós-tratamento (n=23)	% de melhora	"p" valores
PASI	20,4	8	60,78	< 0,01
<i>Homens</i>	21,77	7,68	64,72	< 0,01
<i>Mulheres</i>	16,43	8,61	47,60	ns*
DLQI-BRA	11,2	5,35	52,23	< 0,01
<i>Homens</i>	10,96	4,53	58,67	< 0,01
<i>Mulheres</i>	11,89	6,88	42,13	< 0,05
Subdivisões do DLQI-BRA				
Sintomas/Queixas	3,46	1,39	59,82	< 0,01
<i>Homens</i>	3,5	1,27	63,75	< 0,01
<i>Mulheres</i>	3,33	1,63	51,05	< 0,05
Atividades diárias	2,51	0,96	61,75	< 0,01
<i>Homens</i>	2,38	0,53	77,73	< 0,01
<i>Mulheres</i>	2,89	1,75	39,45	ns
Lazer	1,97	0,83	57,90	< 0,01
<i>Homens</i>	1,92	0,80	58,33	< 0,05
<i>Mulheres</i>	2,11	0,88	58,30	ns
Trabalho/Escola	1,37	1,09	20,44	ns
<i>Homens</i>	1,31	0,93	29,01	ns
<i>Mulheres</i>	1,56	1,38	11,54	ns
Relações pessoais	1,49	0,74	50,34	< 0,05
<i>Homens</i>	1,35	0,53	60,74	< 0,05
<i>Mulheres</i>	1,89	1,13	40,21	ns
Tratamento	0,43	0,35	18,60	ns
<i>Homens</i>	0,54	0,47	12,96	ns
<i>Mulheres</i>	0,11	0,13	8,18	ns

* (ns): não significativo p>0,05

Testamos a correlação entre o DLQI-BRA e PASI, escolaridade, idade, sexo, tempo de doença e ocupação e os resultados não foram significativos. Encontramos diferença entre PASI e algumas subdivisões do DLQI-BRA em relação à ocupação dos pacientes.

Classificamos os pacientes de acordo com sua ocupação em dois grupos: os que diariamente se relacionam com um grupo conhecido e restrito de pessoas (aposentados, trabalhadores rurais e domésticos) e os que têm contato com muitas pessoas desconhecidas e que não fazem parte do seu ciclo de relacionamentos diário (comerciantes, servidores públicos e prestadores de serviços) (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação entre PASI e subdivisões do DLQI-BRA em relação à ocupação dos pacientes pré-tratamento e pós-tratamento com medicação sistêmica

Pacientes pré-tratamento sistêmico						
	Sintomas	Atividades diárias	Lazer	Trabalho/ Escola	Relações pessoais	Tratamento
Aposentados, trabalhadores rurais e domésticos (n=17)	<i>ns</i> *	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>rs</i> =-0,6203 <i>p</i> =0,0071	<i>rs</i> =-0,6597 <i>p</i> =0,0039	<i>ns</i>
Comércio e prestadores de serviços (n=18)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>rs</i> =0,5346 <i>p</i> =0,0222	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Pacientes após 60 dias de tratamento sistêmico						
Aposentados, trabalhadores rurais e domésticos (n=11)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Comércio e prestadores de serviços (n=12)	<i>ns</i>	<i>rs</i> =0,5797 <i>p</i> =0,0481	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>

* *ns*: não significativo $p > 0,05$

DISCUSSÃO

A medida mais objetiva do impacto psicossocial da psoríase é tão importante quanto a medida dos aspectos clínicos. Neste trabalho utilizamos duas ferramentas comumente usadas para avaliar ambos os aspectos relacionados à psoríase em placas. DLQI-BRA e PASI.

O perfil social dos pacientes atendidos no Ambulatório de Psoríase do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP/SP

corresponde a pacientes de baixa renda (dados inferidos a partir da ocupação), baixa escolaridade, que vivem em comunidades distantes de grandes centros urbanos e com pouco acesso a cultura [Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) =0,783 médio – PNUD Brasil, 2000 ⁽¹⁴⁾].

Os valores obtidos do PASI (20,4) e do DLQI-BRA (11,2) em pacientes sem tratamento foi significativamente ($p<0,01$) maior que os valores obtidos em pacientes após 60 dias de tratamento sistêmico (PASI = 8 e DLQI-BRA = 5,35) o que permite concluir que ambos os instrumentos foram capazes de detectar variações do estado clínico dos pacientes.

No entanto, não se detectou correlação entre PASI e DLQI-BRA, ou seja, a gravidade clínica avaliada pelo médico não está associada ao comprometimento da qualidade de vida relatada pelo paciente.

Este dado é contraditório com a maioria dos trabalhos que estabelecem correlação entre gravidade da doença e qualidade de vida ^(15, 16, 17, 18, 19). Poucos trabalhos na literatura apresentam resultados semelhantes aos do presente trabalho ^(20, 21).

No grupo de pacientes estudados, os motivos que podem justificar esta não correlação são:

1. O pouco entendimento dos pacientes sobre as questões;
2. Questões que não estão associadas às suas vidas cotidianas e, principalmente,
3. O fato dos pacientes terem histórico de manifestações psoriáticas há mais de 10 anos.

No primeiro caso, quando o entrevistador lia a pergunta e oferecia as alternativas o paciente informava determinada resposta, mas quando o entrevistador explicava a pergunta na maioria das vezes o paciente mudava a resposta dada sempre escolhendo um escore maior que o anterior (dados não mostrados). De fato, em países em que o DLQI foi testado o nível de escolaridade era superior.

No segundo caso, os aspectos relacionados ao trabalho/escola e ao tratamento foram subestimados uma vez que a maioria dos pacientes (22 pacientes de 35 pacientes estudados) se dedica a atividades em que tem contato com um número restrito e conhecido de pessoas, provavelmente minimizando o impacto da

doença no trabalho (nenhum paciente frequentava a escola quando da aplicação do questionário).

E, terceiro, em relação ao tratamento, a moda das respostas foi “nenhum/sem relevância” cujo escore é zero. Dois aspectos devem ser considerados quanto ao tratamento: facilidade de acesso ao tratamento/custo e os efeitos colaterais. Os dois medicamentos sistêmicos prescrito aos pacientes deste estudo foram a acitretina que, embora de alto custo, é custeada pelo Estado e o metotrexato que é de baixo custo e por isso acessível aos pacientes atendidos pelo SUS. Além disto, o transporte dos pacientes até a unidade de atendimento, na maioria dos casos, é realizado pelas prefeituras sem custos para o paciente. Ambos os medicamentos são de administração oral e com efeitos colaterais toleráveis ou contornáveis. Todas estas circunstâncias minimizam o impacto do tratamento ao paciente. Resultados semelhantes foram observados em um serviço público na Índia ⁽¹⁹⁾.

Finalmente, a longa história de lesões psoriáticas graves neste grupo de pacientes, provavelmente faz com que eles tenham desenvolvido estratégias psicossociais para conviverem com a doença, com os familiares e com a comunidade que os cercam e por este motivo a gravidade da doença clínica medida pelo PASI não está correlacionada à qualidade de vida dos pacientes deste estudo.

Não estabelecemos correlação entre PASI e escolaridade, idade, sexo, tempo de doença e ocupação.

Estabelecemos correlação entre PASI e algumas subdivisões do DLQI-BRA quando classificamos os pacientes de acordo com sua ocupação.

Nos pacientes que trabalham em contato com grupo restrito e conhecido de pessoas (aposentados, trabalhadores rurais e domésticos) não detectamos correlação positiva entre a gravidade da doença clínica (PASI) e subdivisões do DLQI-BRA. Inclusive no que diz respeito a trabalho/escola e relações pessoais há correlação inversamente proporcional, ou seja, quanto mais grave a doença clínica (PASI>20) menor são os escores em relação a estas subdivisões do DLQI-BRA. Provavelmente neste ambiente mais familiar o paciente grave conte com o apoio e compreensão das pessoas de seu convívio, mesmo porque, não é raro encontrarmos pacientes com história familiar da doença.

Nos pacientes em que a atividade profissional requer contato com muitas pessoas desconhecidas e que não fazem parte do ciclo de relacionamentos diário do

paciente (trabalhadores do comércio, servidores públicos e prestadores de serviços), a gravidade da doença clínica (PASI) se correlacionou positivamente com trabalho/escola nos pacientes sem tratamento ($p < 0,0222$) e com atividades diárias nos pacientes após 60 dias de tratamento ($p < 0,0481$). A exposição pública a que estes pacientes são submetidos devido à sua atividade profissional, de fato, é fator de apreensão principalmente pelo receio que têm da reação de pessoas desconhecidas à sua enfermidade (dados não mostrados).

Em conclusão, o presente trabalho levanta uma importante questão sobre a validade do DLQI-BRA em pacientes com baixo nível sócio-cultural e, sobretudo em pacientes com história clínica longa. De fato, Nijsten et al.⁽²²⁾ em trabalho de 2007 questionam a validade da tradução do DLQI e apontam a falta de equivalência entre alguns termos utilizados no questionário como vergonha, constrangimento e o perigo dos falsos cognatos.

A forma como as questões são propostas também pode não ser a adequada para esta população. “Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?” ou “Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?” dificulta a compreensão do paciente. A ordem direta é mais inteligível assim a pergunta deveria ser: “Sua pele atrapalhou sua vida sexual na semana que passou? Quanto?” ou “Foi difícil praticar esportes na semana que passou? Quanto?”.

Novos trabalhos empregando o DLQI-BRA em populações com variados perfis sócio-culturais e outros instrumentos de avaliação da qualidade de vida são necessários para que se possa entender o impacto da psoríase em placas na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

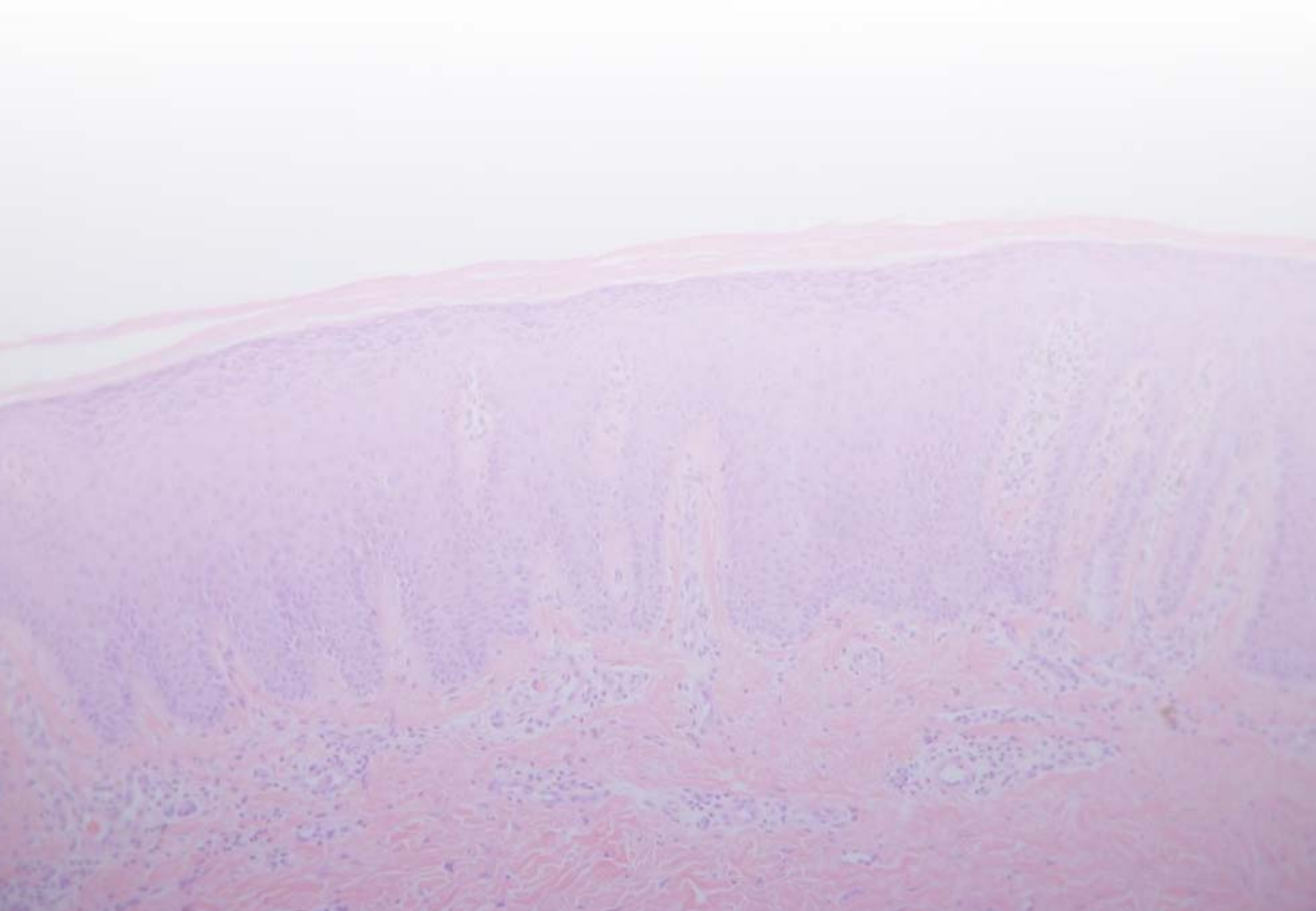
*Referências bibliográficas elaboradas de acordo com o International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1997; 126:36-47.

1. Seng TK, Nee TS. Group therapy: a useful and supportive treatment for psoriasis patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 110-2.
 2. Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF. Psoríase. *An Bras Dermatol* 2001; 76: 141-67.
 3. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152: 861-7.
 4. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 401-7.
 5. Reich K, Griffiths CE. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res* 2008; 300: 537-44.
 6. McKenna SP, Cook SA, Whalley D, Doward LC, Richards HL, Griffiths CE, Van Assche D. Development of the PSORIQoL, a psoriasis-specific measure of quality of life designed for use in clinical practice and trials. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 323-31.
 7. Martins GA, Arruda L. Systemic treatment of psoriasis – Part I: methotrexate and acitretin. *An. Bras Dermatol* 2004; 79: 263-78.
 8. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19: 210-6
 9. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An bras Dermatol*. 2004; 79: 521-535.
-

-
10. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 486-97. Erratum in: *Br J Dermatol.* 2005; 153: 1092.
 11. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 1161-8.
 12. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2008; 216: 260-70.
 13. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da população para 1º de julho de 2008 (PDF). <http://www.ibge.gov.br>. Página visitada em 5 de setembro de 2008
 14. PNUD Brasil - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Ranking decrescente do IDH-M dos municípios do Brasil. Atlas do Desenvolvimento Humano. 2000. <http://www.pnud.org.br/atlas/>. Página visitada em 11 de outubro de 2008.
 15. Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, Salek MS. Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in Psoriasis. *Br J Dermatol.* 1990; 123: 751-6.
 16. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CE. Quality of life measures in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *J Clin Pharm Ther.* 1998; 23: 391-8.
 17. Mazzotti E, Picardi A, Sampogna F, Sera F, Pasquini P, Abeni D. Sensitivity of the Dermatology Life Quality Index to clinical change in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 318-22.
 18. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 704-8.
-

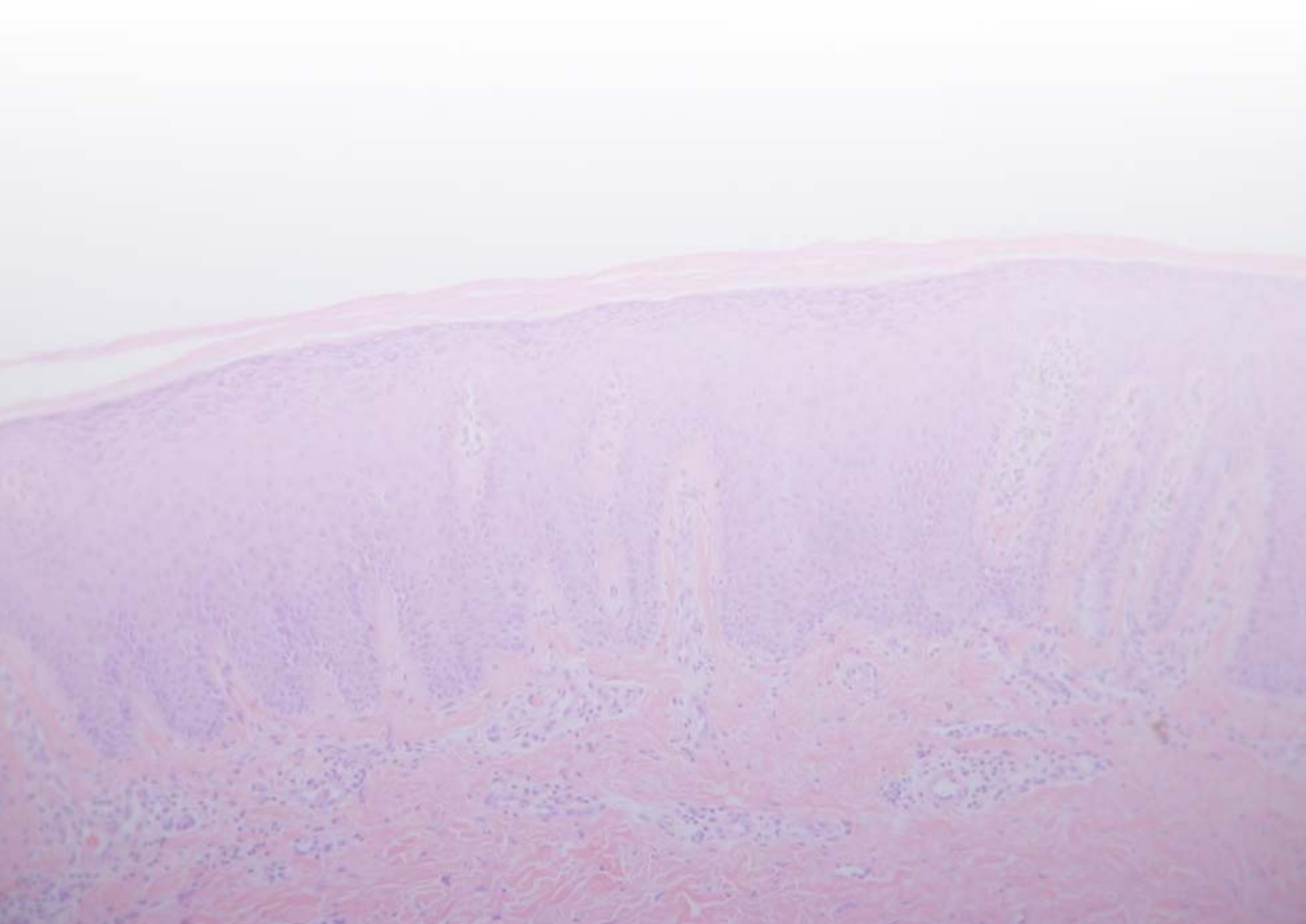
19. Rakhesh SV, D'Souza M, Sahai A. Quality of life in psoriasis: a study from south India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74: 600-6.
 20. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol*. 1997; 137: 755-60.
 21. Yang Y, Koh D, Khoo L, Nyunt SZ, Ng V, Goh CL. The psoriasis disability index in Chinese patients: contribution of clinical and psychological variables. *Int J Dermatol*. 2005; 44: 925-9.
 22. Nijsten T, Meads DM, de Korte J, Sampogna F, Gelfand JM, Ongenaes K, Evers AW, Augustin M. Cross-cultural inequivalence of dermatology-specific health-related quality of life instruments in psoriasis patients. *J Invest Dermatol*. 2007; 127(10): 2315-22. Epub 2007 May 10. Erratum in: *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 2545.
-

Conclusões

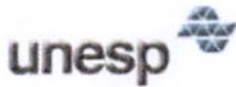


1. Em pacientes com psoríase em placa moderada a grave a análise histológica de lesão alvo em atividade, não se correlacionou com os índices de gravidade clínica utilizados. Pode-se concluir que há imprecisão na valorização clínica global dos sinais de inflamação e da extensão do acometimento.
 2. A avaliação clínica e histopatológica detectou a melhora clínica observada pós-tratamento e todos foram úteis no acompanhamento da evolução clínica.
 3. A correlação entre parâmetros clínicos, especificamente, de lesão alvo, correlacionou-se com a análise histopatológica.
 4. A sistemática de análise histológica utilizada mostrou-se útil e reproduzível entre diferentes avaliadores.
 5. A correlação observada entre a variável clínica eritema e as alterações histopatológicas observadas na epiderme, embora paradoxal, pode estar ligada a fatores pró-inflamatórios únicos e que condicionem a ambos os parâmetros.
 6. Não houve correlação entre PASI e DLQI-BRA no presente trabalho. É possível que pacientes com longa história de psoríase minimizem o impacto da doença na sua qualidade de vida.
 7. Pacientes com baixo nível sócio-cultural podem subestimar o impacto da psoríase na sua qualidade de vida por dificuldades de interpretação de itens constantes no questionário atual.
-

Anexas



Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 03 de julho de 2.006

OF.299/2006-CEP

*Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Silvio Alencar Marques
Departamento de Dermatologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu*

Prezado Dr. Silvio,

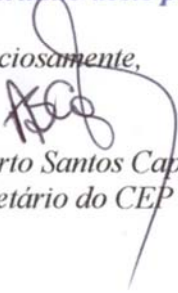
De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto: "Avaliação do perfil de citocinas e histopatologia das lesões em pacientes com psoríase antes e após o tratamento com metotrexato ou acitretina", a ser conduzido por Maria Flávia Pereira da Silva orientada por Vossa Senhoria e Co-orientada pela Profª Drª Mariângela Esther Alencar Marques, recebeu do relator parecer favorável com recomendação, aprovado em reunião de 03/07/2006.

*Situação do Projeto: **Aprovado com a seguinte recomendação:***

- O pesquisador respondeu as questões elaboradas pelo relator. **Recomendo ao CEP, s.m.j, a aprovação do presente processo informando que não há necessidade de sorteio dos pacientes na constituição dos grupos.***

Ao término deste projeto, apresentar ao CEP Relatório Final de Atividades.

Atenciosamente,


*Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP*



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro que fui informado(a) e esclarecido(a) sobre o projeto de pesquisa intitulado **“Avaliação do perfil de citocinas e histopatologia das lesões em pacientes com psoríase antes e após o tratamento com metotrexato ou acitretina”**, cuja finalidade é avaliar a ação do medicamento indicado para o controle da minha doença.

A psoríase é doença inflamatória crônica da pele, que apresenta recaídas, tem componente hereditário, não contagiosa e caracterizada por inflamação e descamação da pele.

Estou ciente de que:

1. As amostras de sangue que irei fornecer fazem parte das que serão coletadas como rotina para outros exames relativos à minha doença e para controle dos possíveis efeitos indesejáveis do medicamento.
2. Fornecerei duas amostras de tecido de lesão (biópsia) obtidas com os procedimentos convencionais (punch). Uma antes do tratamento e a outra após 60 dias do início do tratamento.
3. Fornecerei duas amostras de tecido de pele normal (controle) obtidas com os procedimentos convencionais (punch). Uma antes do tratamento e a outra após 60 dias do início do tratamento.
4. Responderei a um questionário para avaliar o quanto a doença afeta minha vida e permitirei o registro fotográfico das lesões da minha pele.
5. O referido projeto não modifica o tipo de tratamento e acompanhamento clínico que o Serviço habitualmente pratica.
6. Minha participação no referido projeto é voluntária e que dele posso não participar ou dele me retirar sem que exista qualquer tipo de prejuízo para o meu tratamento e seguimento neste Serviço de Dermatologia ou neste Hospital.
7. As informações obtidas no estudo serão utilizadas apenas pelo pesquisador e meu nome não aparecerá quando os resultados do estudo forem apresentados.
8. Qualquer dúvida que eu ou meus familiares diretos tenham podemos procurar os pesquisadores responsáveis, Dr. Sílvio Alencar Marques e a Bióloga Maria Flávia Pereira da Silva, nos telefones e endereços abaixo.

Portanto dou meu consentimento livre e esclarecido.

Nome: _____

Assinatura: _____ Data: _____ / _____ / _____

Pesquisador: _____

Dr. Sílvio Alencar Marques - Orientador da pesquisa
R. Costa Leite, 515 - Botucatu-SP
Telefone: (14) 3882-6043
smarques@fmb.unesp.br

Maria Flávia Pereira da Silva - Pesquisadora Responsável
R. Capitão Ariovaldo Corrêa Pinto, 737 - Botucatu-SP
Telefone: (14) 3814-4543
mfpdasilva@uol.com.br

Valores individuais das medidas clínicas e da histopatologia dos pacientes sem tratamento e após 60 dias de tratamento sistêmico específico.

Pacientes	Histopatologia		Inflamação Total		PASI		Inflamação Local		PASI LOCAL	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
1	16	4	17	9	15,3	3,9	7	3	8,4	2,4
2	28	21	24	24	11,5	15,4	5	7	1,5	4,2
3	20	13	25	25	16,2	17,4	6	6	4,8	7,2
4	25	20	19	20	9,4	10,7	8	7	6,4	5,6
5	10	1	28	8	27	6,2	6	2	3,6	0,6
6	30	1	37	1	51,6	0,1	9	0	18	0
7	26	13	26	23	19,9	17,9	8	7	9,6	8,4
8	25	8	33	13	27,3	10,4	9	4	21,6	6,4
9	29	18	22	8	9,1	2,6	7	3	5,6	1,2
10	14	5	22	9	20,5	7,3	8	3	9,6	3,6
11	27	10	36	9	26	6,3	10	3	12	2,4
12	25	5	12	10	7,3	7,8	4	5	3,6	4,5
13	24	18	25	8	8,6	4,7	7	4	2,8	3,2
14	24	0	21	9	17,1	4,5	6	4	9,6	3,2
15	21	23	23	22	14	27,4	6	7	7,2	14
16	22	14	21	7	8	3,1	6	3	4,8	2
17	14	9	20	18	12,1	8,5	6	4	4,8	3,2
18	22	15	21	17	16,5	8	6	5	9,6	4
19	19	2	27	8	23	5,7	8	4	16	4,8
20	18	15	31	17	10,6	4,8	9	5	7,2	2
21	24	6	23	7	13,2	4,4	5	2	4	2,4
22	28	5	31	12	20,2	3,7	8	3	6,4	1,2
23	18	16	35	35	18,4	19,8	7	10	5,6	8
24	23	21	21	10	6,9	2,9	9	9	2,7	2,7
25	14	23	25	11	11	5,4	6	5	7,2	4
26	16	6	26	15	13,6	3,7	8	4	6,4	1,6
27	14	14	28	12	24,5	10,9	9	3	14,4	4,8
28	15	4	29	28	26,1	16,6	8	6	12,8	7,2
29	16	6	29	13	39,1	13,4	8	4	16	4,8
30	30	18	20	8	16,4	2,2	5	3	6	0,9
31	10	9	27	16	14	5,9	9	4	7,2	3,2
32	18	6	21	15	14,1	4,6	6	3	7,2	1,2
33	19	22	22	15	11,8	6,4	7	4	5,6	1,6
34	10	15	28	19	29,8	14,9	9	5	21,6	10
35	20	6	12	9	3,5	2,6	5	4	1,5	1,2
36	27	12	35	9	29,1	5,5	9	3	14,4	3,6
média	20,15	11,43	25,31	14,13	18,84	8,82	7,23	4,44	8,61	4,06
sd	6,09	6,96	6,95	7,10	12,71	7,41	1,61	1,96	5,45	3,07

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA – DLQI-BRA

Este questionário visa 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, durante a semana que passou, coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?
() muitíssimo (3) () muito (2) () um pouco (1) () nada (0)
2. Na última semana você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa da sua pele?
() muitíssimo (3) () muito (2) () um pouco (1) () nada (0)
3. Na última semana, quanto a sua pele interferiu nas suas compras ou nas atividades dentro ou fora de casa?
() muitíssimo (3) () muito (2) () um pouco (1) () nada (0)
4. Quanto sua pele interferiu na escolha das roupas que você vestiu na semana que passou?
() muitíssimo (3) () muito (2) () um pouco (1) () nada (0)
5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?
() muitíssimo (3) () muito (2) () um pouco (1) () nada (0)
6. Quão difícil foi pra você praticar esportes durante a semana que passou?
() muitíssimo (3) () muito (2) () um pouco (1) () nada (0)
7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?
() sim (3) () não (0) () sem relevância (0)
Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?
() muito (2) () um pouco (1) () nada (0)
8. Quanto sua pele lhe causou problemas na sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes?
() muitíssimo (3) () muito (2) () um pouco (1) () nada (0)
9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?
() muitíssimo (3) () muito (2) () um pouco (1) () nada (0)
10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?
() muitíssimo (3) () muito (2) () um pouco (1) () nada (0)

Pontos Obtidos: _____
