

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso Biomedicina.

Ana Paula Souza dos Santos

**MECANISMOS IMUNOPATOGÊNICOS NA PSORÍASE E NOVOS
TRATAMENTOS**

São Paulo

2022

Ana Paula Souza dos Santos

**MECANISMOS IMUNOPATOGENICOS NA PSORÍASE E NOVOS
TRATAMENTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2022

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Santos, Ana Paula Souza dos
Mecanismos imunopatogênicos na psoríase e novos tratamentos / Ana Paula
Souza dos Santos. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.
43 p.

Orientação de Ronni Rômulo Novaes e Brito.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2022.

1. Patogênese homeopática 2. Patologia 3. Psoríase – etiologia 4. Terapêutica
I. Brito, Ronni Rômulo Novaes e II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.526

Ana Paula Souza dos Santos

**MECANISMOS IMUNOPATOGÊNICOS NA PSORÍASE E NOVOS
TRATAMENTOS**

São Paulo, 23 de Maio de 2022.

Professor Orientador (Ronaldo Luis da Silva)

Professor Examinador (Thalita Balsamo Abrahão)

**São Paulo
2022**

Agradecimentos

Este trabalho é fruto de muita dedicação e empenho, e gostaria de agradecer a todos que de alguma forma contribuíram para que fosse possível.

Assim, gostaria de agradecer primeiramente à Deus pelo dom da vida e por ter me proporcionado chegar até aqui.

Ao meu orientador Ronni Rômulo Novaes e Brito, por ter aceito a proposta de participar deste trabalho, pela confiança, por me acompanhar nestes últimos meses contribuindo com seu conhecimento, experiência e por fazer sugestões plausíveis para que o desenvolvimento deste trabalho fosse o melhor possível.

Ao meu noivo, Lucas Fernandes, que foi uma pessoa crucial em todo o percurso acadêmico e especialmente na elaboração deste trabalho, agradecer por todo apoio, incentivo e suporte, por sempre ter acreditado na minha capacidade e pela paciência nesses últimos 4 anos.

Aos meus filhos Ana Luiza Souza e Murillo Carlos Souza, que mesmo tão pequeninos compreenderam e respeitaram minhas horas e dias ausentes no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Centro Universitário São Camilo e todos os professores da graduação, que contribuíram na minha formação. Agradeço por sempre estimularem os estudos, ao pensamento crítico e por despertar a vontade do conhecimento. Encerro esta etapa com maturidade científica e capacidade técnica que adquiri sendo aluna dessa instituição.

Por último e mais importante a minha mãe Maria de Lourdes, pelo exemplo de mãe, mulher e ser humano que desejo me tornar um dia. Por me ensinar o valor das pequenas coisas e batalhar pra coquistar as grandes. Por todo amor incondicional na minha vida, apoio e incentivo nestes quatro anos de faculdade.

RESUMO

Em contexto atual a psoríase é doença inflamatória autoimune que afeta cerca de 2% da população mundial manifestando-se em qualquer idade, não afeta a sobrevivência do paciente porém traz consigo efeitos negativos significativos na qualidade de vida. A imunopatogênese da psoríase é complicada e envolve inúmeras alterações no sistema imunológico e tegumentar. Sua etiologia ainda não está esclarecida, no entanto, fatores ambientais, genéticos e imunológicos são relevantes para desencadear seu desenvolvimento. Pode manifestar-se de diferentes formas como, psoríase em placa, gutata, inversa, pustular, eritrodérmica e artite psoriática. A psoríase não tem cura e o tratamento depende da gravidade da doença, custo benefício e qualidade de vida do paciente. O presente trabalho tem como finalidade analisar a história da psoríase, sua etiologia, imunopatogênese, seus sintomas, formas de tratamento e possíveis alvos terapêuticos. Mesmo tendo conhecimento científico sobre a psoríase há muito a ser investigado, principalmente sua patogênese e abordagens terapêuticas. Tendo assim a perspectiva que com estudos recentes atualizados, obtenha-se avanços em novos métodos de tratamentos com objetivo na remissão e controle da psoríase na população.

Palavras-chave: Psoríase. Etiologia. Patogênese. Tratamento. Mecanismo patológico.

ABSTRACT

In the current context, psoriasis is an autoimmune inflammatory disease that affects about 2% of the world population, manifesting itself at any age, does not affect the patient's survival but brings with it significant negative effects on quality of life. The immunopathogenesis of psoriasis is complicated and involves numerous changes in the immune and integumentary system. Its etiology is still unclear, however, environmental, genetic and immunological factors are relevant to trigger its development. It can manifest itself in different ways such as plaque, guttate, inverse, pustular, erythrodermic and psoriatic arthritis psoriasis. Psoriasis has no cure and treatment depends on the severity of the disease, cost benefit and quality of life of the patient. The present work aims to analyze the history of psoriasis, its etiology, immunopathogenesis, its symptoms, forms of treatment and possible therapeutic targets. Even having scientific knowledge about psoriasis, there is much to be investigated, especially its pathogenesis and therapeutic approaches. Thus, with the perspective that with recent updated studies, advances can be made in new treatment methods aimed at the remission and control of psoriasis in the population.

Keywords: Psoriasis. Etiology. Pathogenesis. Treatment. Pathological mechanism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – psoríase vulgar	16
Figura 2 – psoríase inversa	16
Figura 3 – psoríase gutata	17
Figura 4 – psoríase pustular	17
Figura 5 – psoríase eritrodérmica	18
Figura 6 – artrite psoriática.	18
Figura 7 – histologia da psoríase	19
Figura 8 – iniciação da psoríase	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	11
3 METODOLOGIA	12
4 DESENVOLVIMENTO.....	13
4.1 Psoríase	13
4.1.1 Classificação da psoríase	14
4.1.2 Classificação clínica	14
4.1.3 Psoríase vulgar ou placa	14
4.1.4 Psoríase inversa	15
4.1.5 Psoríase gutata	15
4.1.6 Psoríase pustular	16
4.1.7 Psoríase eritodérmica	16
4.1.8 Artrite psoriática	17
4.2 Patogênese	18
4.3 Fatores ambientais	20
4.4 Fatores genéticos	21
4.5 Fatores imunológicos	23
4.6 Tratamentos	27
4.6.1 Tópicos	27
4.6.2 Fototerapia	28
4.6.3 Terapia Sistêmica	28
4.6.4 Biológicos	30
4.6.4.1 eixo TNF- α	30
4.6.4.2 Inibidor da IL-12 e IL-23	31
4.6.4.3 inibidor da IL-17	31
4.6.4.4 Biossimilares	31
4.7 Medicamentos em pesquisa	32
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
Referências	35

1 INTRODUÇÃO

Psoríase é doença inflamatória crônica de natureza autoimune que afeta principalmente a pele. Caracteriza-se por proliferação acentuada de queratinócitos resultando em hiperplasia epidérmica, alongamento de cristas epidérmicas e hiperqueratose em resposta a cascata inflamatória. Atualmente é considerada doença multissistêmica, acompanhada e associada à comorbidades e envolvimento articular. A etiologia da psoríase ainda não está muito clara, elementos genéticos, imunológicos e diferentes gatilhos podem desencadear a doença ou suas recaídas (DUQUE CARDONA; SOTELO TASCÓN; VELÁSQUEZ LOPERA, 2014).

Como lembra SABBAG; SOLIS; SABBAG JUNIOR, (2011), a psoríase afeta aproximadamente 2% da população mundial. Pode manifestar-se em qualquer idade e já foi relatada ao nascer e em pessoas com idade avançada, a idade média de início para a primeira manifestação da psoríase pode variar de 15 a 20 anos de idade, com segundo pico ocorrendo entre 55 e 60 anos. Geralmente a psoríase não afeta a sobrevivência, sem dúvidas tem uma série de efeitos negativos importantes sobre os pacientes, demonstrando prejuízo significativo da qualidade de vida. Pacientes com psoríase têm redução na qualidade de vida parecido ou pior do que pacientes com outras doenças crônicas (LANGLEY, KRUEGER e GRIFFITHS, 2005).

A imunopatologia, é retratada como resposta inflamatória crônica mediada especialmente com ativação de linfócitos T, decorrentes de alterações nos mecanismos regulatórios. A resposta imune normalmente é iniciada decorrente de alterações no microambiente da pele ou traumas, liberando peptídeos antimicrobianos e fragmentos de DNA, ativando as células dendríticas que capturam e processam os antígenos tornando-se imunoestimulatória para os linfócitos T. A hiperplasia epidérmica em queratinócitos é uma via de resposta de lesão-reparação (KRUEGER; BOWCOCK, 2005). A polarização da resposta da célula T aos perfis Th1 e Th17 promove o desenvolvimento da psoríase (HAU et al., 2013).

Foi constatado que a epiderme psoriática tem aumento no número de células T produtoras de IL-17, enquanto essas células estão ausentes na epiderme normal. As células Th17 produzem interleucinas e TNF- α , que aumenta a inflamação, estimulando a produção de citocinas e causando a expressão de moléculas de adesão endotelial, possibilitando a diapedese e, assim, o infiltrado inflamatório notados tanto

na derme quanto na epiderme das lesões induz e mantém perfis ativos de Th1 e Th17 e estimula a angiogênese pela expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEFG). Essas respostas esclarecem as alterações apresentadas na comparação entre a pele psoriática e a saudável, como eritema, dimensionamento, induração e sangramento ao retirar escamas devido à dilatação vascular (KRYCZEK et al., 2008).

A imunopatogênese da psoríase é complicada e envolve alterações do sistema imune inato e adaptativo. As células do sistema imune inato ativadas geram fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas que atuam sobre as células do sistema imune adaptativo. A princípio ocorre ativação das células do sistema imune inato, vários fatores ambientais são apontados desencadeantes da doença, os queratinócitos ativados liberam IL-1, TNF- α e proteínas de choque térmico. Esses elementos ativam as células de Langherans e células dendríticas residentes, na epiderme e derme. A célula dendrítica ativada processa um antígeno (ambiental/endógeno, desconhecido), e migra para o linfonodo regional onde apresenta aos linfócitos T (SANCHEZ, 2010).

Para que a ativação dos linfócitos T ocorra, é indispensável a ligação do antígeno (acoplado a molécula do complexo de histocompatibilidade principal na membrana da célula dendrítica), ao receptor de membrana do linfócito T, além da ligação de proteínas da membrana plasmática da célula dendrítica à proteínas da membrana do linfócito T. Logo, para a ativação ocorrer deve ser estabelecida uma sinapse imunológica entre proteínas da membrana da célula apresentadora de antígeno (APC) e do linfócito T. Na psoríase as células dendríticas dérmicas mais abundantes são do tipo mieloide, estas células funcionam como APC para os linfócitos T, e também como células inflamatórias produtoras de IL-20, óxido nítrico sintase induzível (iNOS), bem como de IL-23 e TNF- α (SANCHEZ, 2010).

2 OBJETIVOS

Realizar levantamento bibliográfico para demonstrar imunopatogênese da psoríase e os avanços sobre novos tratamentos.

3 METODOLOGIA

O estudo consiste em um trabalho descritivo de revisão bibliográfica. Foram realizadas pesquisas abrangentes nas bases de dados, como PubMed, Nature, Uptodate e biblioteca. As palavras chaves principais utilizadas foram: Psoríase, tratamento, Diagnóstico, etiologia e Patogenia. Foram selecionados sessenta e cinco artigos e 2 livros, realizado uma leitura minuciosa de todos eles, com objetivo de destacar as informações que correspondem ao objetivo proposto neste estudo.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Psoríase

Acredita-se que a psoríase foi descrita pela primeira vez por Hipócrates a.c, que relatou lesões com padrões similares a doença classificando como erupção escamosa. O termo psoríase vem do grego *psoriasis*, com significado de erupção sarnenta. Por volta do século XVII foi considerada como uma variante da hanseníase, nessa época havia muito preconceito com doenças de pele onde os enfermos com psoríase eram isolados da população. Em 1982 foi constatado a relevância e importância das células T nas lesões psoriática, desde então sua definição é fundamentada e investigada (LIMA; CUNHA; OLIVEIRA, 2013).

As células epiteliais são planejadas para desenvolver um crescimento que estimule restauração da pele de forma contínua e lenta. Este processo de restauração costuma levar em torno de 1 mês. No entanto, na pele psoriática é estimulado um processo de maturação regenerativa, onde as células epiteliais têm sua produção acelerada aumentando a irrigação sanguínea e a inflamação (RODRIGUES e TEIXEIRA, 2009).

Caracterizada devido alta proliferação excessiva de queratinócitos dando origem a placas escamosas de tamanhos variados que pode ser observado clinicamente. Pacientes com psoríase normalmente manifestam placas esbranquiçadas no couro cabeludo, joelhos, cotovelos e na região lombar. Além de ter grande probabilidade de desenvolver doenças crônicas inflamatórias, aumentando o risco de depressão, suicídio e ansiedade afetando a qualidade de vida dos pacientes (GRAN et al., 2020)

Acreditava-se que era restrita apenas na pele, porém foi correlacionada a outras séries de doenças afetando articulações, órgãos e sistema, passando a ser classificada como uma doença sistêmica (RENDON e SCHAKEL, 2019).

É considerada como doença autoimune com ativação desregulada do sistema imunológico, ainda não se sabe com clareza qual sua fisiopatologia e diferente de muitas doenças autoimunes a psoríase não possui modelo animal que desenvolva a doença como humanos para o entendimento da sua patogênese. A etiologia da psoríase é multifatorial, associada a diversas respostas com leucócitos infiltrados,

células residentes da pele, diversas citocinas pró inflamatórias e mediadores químicos que são liberados na pele, por meio da regulação do sistema imunológico (KRUEGER e BOWCOCK, 2005).

A psoríase sempre foi descrita como uma doença de pele provocada pela hiperproliferação exacerbada dos queratinócitos, onde acreditava-se que a doença iniciava na epiderme, porém com o passar do tempo o papel do sistema imune e das células T auxiliar foi observado na patogênese da doença (LYNDE et al., 2014).

4.1.1 Classificação da psoríase

A psoríase possui distintas formas de se manifestar sendo então classificada de acordo com sua morfologia, lesões e gravidade. O diagnóstico é feito com fundamentos na clínica, onde a classificação mais utilizada é a morfologia das lesões. Porém, não se pode classificar definitivamente a forma da psoríase em um paciente, pois o mesmo indivíduo pode manifestar mais de uma forma distinta ou evoluir de uma para outra (SCHON, BOEHNCKE, 2005).

4.1.2 Classificação clínica

A psoríase pode manifestar-se nos momentos: exacerbação, remissão e recorrência. De acordo com o local da lesão e sua morfologia fenotípica pode ser classificada em diferentes subtipos clínicos (RENDON e SCHAKEL, 2019).

4.1.3 Psoríase vulgar ou placa

Esta é a forma mais comum afetando cerca de 90% dos pacientes, manifesta-se com placas eritematosas, de bordas bem definidas, cobertas com escamas esbranquiçadas ou prateadas (figura 1). As lesões são ovais, irregulares ou arredondadas, mais frequentes nas regiões do tronco, couro cabeludo, cotovelos e joelhos podem surgir como lesões pequenas ou cobrir grande parte do corpo (ORTONNE et al., 2009).

Figura 1 - Psoríase vulgar



(A)



(B)

Fonte: Rendon e Schakel, 2019.

4.1.4 Psoríase inversa

Afeta áreas intertriginosas, mais comuns nas axilas, região infra mamária, genitais e região Inter glútea (figura 2). As lesões são placas erosivas que raramente descamam (RENDON e SCHAKEL, 2019).

Figura 2- Psoríase inversa



(E)



(F)

Fonte: Rendon e Schakel, 2019.

4.1.5 Psoríase gutata

É uma variante que geralmente afeta jovens e crianças, ocorre com frequência no tronco e extremidades proximais, é caracterizada com pequenas placas cobertas com uma fina escama (figura 3). Tem sua manifestação precedida por infecção faríngea estreptocócica, pacientes com psoríase gutata tem grandes possibilidades de desenvolver psoríase vulgar no decorrer da vida (KO et al., 2010).

Figura 3- Psoríase gutata

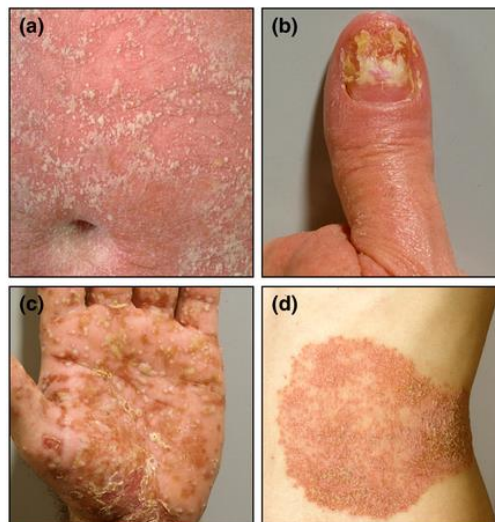


Fonte: Schon, Boehncke, 2005.

4.1.6 Psoríase pustular

Caracterizada por aglomerados de neutrófilos visíveis clinicamente. Pode ser localizada ou generalizada. A forma localizada aparece apenas em uma parte do corpo, podendo se agravar e afetar totalmente as mãos e os pés (figura 4). A forma generalizada caracteriza-se por áreas avermelhadas disseminadas e zonas pustulosas extensas associadas à febre (NAVARINI et al., 2017).

Figura 4- Psoríase pustular



Fonte: Navarini et al., 2017

4.1.7 Psoríase eritrodérmica

Quando as lesões afetam mais de 90% da superfície corporal, seguida por prurido, edema, dor e febre (figura 5). Pode progredir de qualquer tipo de psoríase,

esta forma pode ser fatal e requer tratamento com urgência (RENDON e SCHAKEL, 2019).

Figura 5 – Psoríase eritrodérmica.



Fonte: Rendon e Schakel, 2019.

4.1.8 Artrite psoriática

Cerca de 40% dos pacientes com psoríase desenvolvem artrite psoriática. Inflamação crônica nas articulações, compartilha a crônica da psoríase o tratamento é sistêmico pois possui potencial progressão destrutiva (figura 6) (RENDON e SCHAKEL, 2019).

Figura 6 – Artrite psoriática



Fonte: Castilho; Lopes e Salles, 2021.

4.2 Patogênese

A patogênese da psoríase ainda não é totalmente esclarecida, porém, acredita-se em um conjunto multifatorial entre fatores ambientais, genéticos e o sistema imunológico. Antigamente a psoríase era considerada como distúrbio de queratinócitos, atualmente há evidências de que as células T ativadas possuem papel primário na patogênese da doença (OSÓRIO; MAGINA; AZEVEDO, 2016).

O Perfil da psoríase é inflamação e hiper proliferação de queratinócitos. Sabe-se que a formação das placas psoriática é decorrente da interação de queratinócitos com diversos tipos de células da pele. Estudos histológicos da pele psoriática demonstra espessamento da epiderme (acantose), hiperqueratose e paraqueratose (figura 7) (GRAN et al., 2020).

Figura 7- Histologia da psoríase

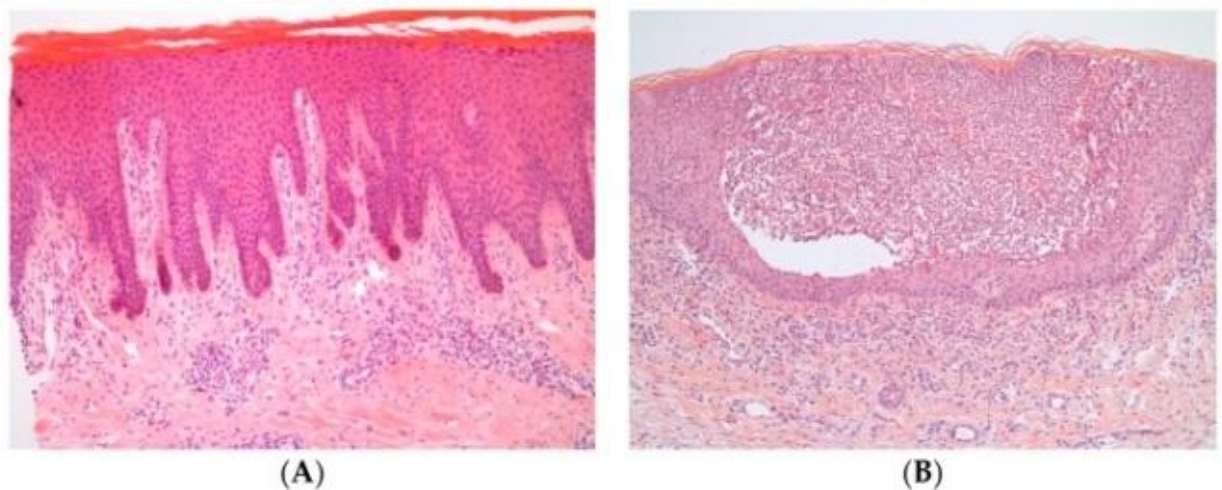


Figura 7- Histologia da psoríase: Nota: (A) Psoríase vulgaris caracterizadamente mostra acantose, paraqueratose e infiltrações inflamatórias dérmicas. (B) Na psoríase pustular, as alterações acantóticas são acompanhadas por infiltrados epidérmicos predominantemente neutrófilos, que causam a formação de pústulas.

Fonte: Rendon, Schakel, 2019.

A micro vasculatura demonstra ter papel patogênico na psoríase, os capilares passam a ser mais permeáveis, dilatados e tortuosos. Aumento da expressão do endotélio vascular, fator de crescimento angiogênico e do ICAM-1 possibilitando maior interação nos linfócitos T (OSÓRIO; MAGINA; AZEVEDO, 2016).

Sabe-se que as células dendríticas exercem papel notável no início da doença. Entretanto sua ativação na psoríase ainda não está esclarecida, suponha-se que são

ativadas ao reconhecer peptídeos antimicrobianos secretados por queratinócitos lesionados (RENDON e SCHAKEL, 2019).

Acredita-se que LL-37 seja um desses peptídeos superexpressos, ligando a defesa antimicrobiana a patogênese da psoríase. LL-37, peptídeo antimicrobiano de catelicidina que aumenta com a exposição da pele a fatores externos. Possui ação antimicrobiana, induz mediadores imunes e regulação da resposta inflamatória, ativa células dendríticas iniciando a produção de interferon-alfa, por meio do complexo formado com auto-DNA que interage com receptor dos linfócitos T, ocasionando a resposta patogênica na psoríase (HUANG e TSAI, 2021).

A psoríase se inicia quando células dendríticas plasmáticas ativadas passam a produzir citocinas pró-inflamatória, ativando células dendríticas mieloides produzindo interleucinas ativando células T iniciando um ciclo de inflamação crônica contínua. A patogênese da psoríase é estimulada por citocinas pró inflamatórias específicas que contribuem com os avanços de novas terapias (KORMAN, 2019).

A visão atual da patogênese na psoríase é sustentada por interação patogênica entre as células epiteliais e imunes, sendo estimuladas por moléculas pró inflamatórias críticas, TNF, IL-23, IL-17 (MEGLIO; VILLANOVA; NESTLÉ 2014).

Entretanto, mesmo não tendo sua patogênese esclarecida, há eventos principais que são reconhecidos no seu desenvolvimento, ativação do linfócito T e o êxodo para a pele (YAMAMOTO,2020).

4.3 Fatores ambientais

Sabe-se que os gatilhos ambientais da psoríase estão relacionados às drogas, infecções, traumas físicos, tabagismos, álcool e estresse. Algumas drogas como anti-hipertensivo, antiviral, anti proliferativo, antidepressivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antireumáticas (não esteróidais), antimaláricos, INFs e terapias anti citocinas foram associadas a exacerbação da psoríase e aparecimento/agravamento de doenças pré-existentes (VICIC et al., 2021).

O uso contínuo de alguns medicamentos pode ocasionar na exacerbação da psoríase, com lesões psoriáticas na pele de indivíduos predispostos, sem histórico familiar clínico (TSANKOV, ANGELOVA, KAZANDJIEVA, 2000).

Os mecanismos da psoríase associados a drogas ainda precisam ser esclarecidos. Acredita-se que alguns medicamentos interferem na proliferação de queratinócitos e no eixo IL-23/IL-17. O monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), atua como mensageiro intracelular estimulando proteínas responsáveis pela diferenciação celular e inibição da proliferação. Os β -bloqueadores promovem a diminuição do cAMP intradérmico, resultando na hiperproliferação dos queratinócitos (BALAK, HAJDARBEGOVIC, 2017).

Infecção estreptocócica foi relacionada principalmente a psoríase gutata, foram encontradas células T nas amígdalas e lesões de pacientes com psoríase. Alterações hormonais também podem interferir no curso da doença. O fenômeno de Koebner surge após lesões como tatuagens, cirurgias, picadas de insetos, queimaduras e uso de irritantes, surgindo placas psoriáticas no local do trauma. O estresse é gatilho conhecido capaz de iniciar ou agravar uma doença existente (VICIC et al., 2021).

Acredita-se que devido a estresse diário e preocupações, pacientes tenham seu quadro elevado da doença e prurido, onde o ato de coçar em resposta a coceira, leve a um ciclo coceira-coçar-coceira, causando exacerbação da psoríase. Entretanto não há evidências que comprovem que o estresse esteja associado ao início ou exacerbação da psoríase (KAMIYA et al., 2019).

4.4 Fatores genéticos

Acredita-se que a psoríase possua um componente genético sustentado por padrões familiares. Onde parentes de 1º e 2º grau possuam grandes possibilidades de desenvolver psoríase. As variações genética da psoríase vem sendo relacionado aos diferentes processos biológicos, como apresentação de antígenos, inflamação e biologia dos queratinócitos (LIANG et al, 2017).

As variações nas sequências de DNA ocorrem cerca de 1% da população. A mais recorrente é a variação de nucleotídeo único (SNV), ocorrendo alteração de uma base nitrogenada na sequência do DNA, podendo ou não ter alteração no produto de expressão do gene (ALCANTARA, REICHE, SIMÃO, 2021).

Por meio de estudos genômicos, foram descobertos cerca de 9 loci cromossômicos relacionados á psoríase, denominados PSORS1 a PSORS9. Acredita-se que PSORS1, localizado na região do principal complexo de histocompatibilidade no cromossomo 6p21, seja o principal determinante da doença (NESTLE, KAPLAN, BARKER, 2009).

O complexo de histocompatibilidade (HLA), possui genes como HLA-C, onde encontra-se inserido o alelo de risco HLA-Cw6 associado ao fator genético e início precoce da psoríase. A predisposição genética é um fator relevante, onde os marcadores no desenvolvimento da doença estão relacionados aos antígenos leucocitários HLA Cw6, B57, DR7, B37, B13, B17, B46 e DQ9 (BOEHNCKE, SCHON, 2015).

Antígeno presente no epítipo HLA-Cw6 interage com receptor do linfócito T, promovendo ativação e expansão clonal de linfócitos TCD8+. As células TCD8+ expressam perforina, capazes de danificar diretamente os queratinócitos de maneira citotóxica (MEGLIO; VILLANOVA; NESTLE, 2014).

Embora o HLA-C seja capaz de regular a resposta imune inata e adaptativa, nenhum antígeno específico ou proteína de interação foi identificado até o momento. Tornando-se necessário mais estudos que abordem o mecanismo preciso, esclarecendo como os alelos -CW* Pré-determinam a psoríase (MEGLIO; VILLANOVA; NESTLE, 2014).

PSORS2 foi associada a psoríase herdada autossômica dominante, com mutação no gene CARD14, que codifica uma proteína adaptadora expressa por queratinócitos, que medeiam a transdução de sinal induzindo ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (CAPAO, 2017).

PSORS4 localizada no cromossomo 1q21, associada a perda de função da barreira da pele, decorrente a deleção de dois genes EDC (Epidermal Differentiation Cluster), que abrange cerca de 60 genes responsáveis na diferenciação dos queratinócitos (CAPAO, 2017).

Estudos de associação genômica ampla (GWAS), foram realizados nos últimos tempos para identificar genes da região PSORS desconhecidos. GWAS examinam a presença de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), em pacientes com psoríase identificando regiões adicionais em risco da doença (VICIC, et al, 2021).

O perfil de expressão gênica na psoríase auxilia a compreensão das vias patológicas importantes. Estudos transcriptômicos demonstraram genes diferencialmente expressos (DEGs), destacando a importância dos genes IL-17 na patogênese da psoríase. Esse estudo possibilitou diferenciar DEGs inespecíficos presentes na pele inflamada de “doenças cruzadas” (dermatite atópica e carcinoma de células escamosas), de DEGs específicos na psoríase (SWINDELL, et al, 2014).

Muitos estudos vêm auxiliando na compreensão e melhoria na classificação das manifestações clínicas da psoríase comparada com outras doenças importantes (BOEHNCKE; SCHON, 2015).

Embora se tenha evidências da relevância genética na patogênese da psoríase, ainda não foi possível isolar nenhuma variante genética que justifique por si só o desenvolvimento da doença. Deste modo, o contexto multifatorial que inclui múltiplas mutações genéticas e fatores ambientais devem ser consideradas no desenvolvimento da psoríase (RENDON; SCHAKEL, 2019).

4.5 Fatores imunológicos

A comunicação com sistema imune tem início de diversas formas, como danos na pele, traumas, radiação, medicamentos, álcool, fumo e obesidade. Ativando as células do sistema imune dando início ao processo inflamatório (LIMA; CUNHA; OLIVEIRA, 2013).

O sistema imune é dividido em inato e adaptativo. O sistema imune inato tem resposta rápida aos ataques é limitado e não possui memória, o sistema imune adaptativo possui memória e resposta a longo prazo. Ambos estão envolvidos na imunopatogênese da psoríase (OSÓRIO; MAGINA; AZEVEDO, 2016).

A resposta inicial da imunidade inata é mediada por neutrófilos, células dendríticas e macrófagos. Os principais mecanismos da imunidade inata são: liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento e mediadores da resposta inflamatória. Por outro lado, a resposta imune adaptativa possui especificidade para moléculas distintas e memória imunológica com uma resposta intensiva às exposições repetidas ao mesmo micro-organismo (ABBAS, 2019a).

O processo inflamatório é formado principalmente por células dendríticas, macrófagos, células T e neutrófilos na derme, contendo algumas células T na epiderme. O rubor das lesões é decorrente do aumento de capilares que atingem a superfície da pele por meio de um epitélio (NESTLE; KAPLAN; BARKER, 2009).

A imunopatogênese da psoríase envolve alterações no sistema imune inato e adaptativo. Onde as células do sistema imune inato são ativadas e passam a produzir fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas que irão atuar sobre o sistema imune adaptativo. Diversos fatores ambientais são considerados para desencadear a doença, onde as células do sistema imune inato são ativadas e passam a liberar citocinas, ativando as células dendríticas na epiderme e na derme. Quando ativada a célula dendrítica processa um antígeno (desconhecido), migra para o linfonodo regional e apresenta o antígeno aos linfócitos T, ocorrendo então uma sinapse imunológica entre as proteínas de membrana da célula apresentadora de antígeno (APC) e do Linfócito T (SANCHEZ, 2010).

Apresentação antigênica depende da interação do receptor do complexo de histocompatibilidade, que possui antígeno na superfície da célula dendrítica com receptor da célula T (OSÓRIO; MAGINA; AZEVEDO, 2016).

O mecanismo da psoríase é sustentado pela exposição da pele ao estresse em conjunto com diversos fatores, resultando na morte dos queratinócitos e liberação de DNA próprio e catelicidina LL-37, que se associam formando complexos ativando células dendríticas plasmocitóides (pDC). As pDC ativadas passam a produzir INF estimulando ativação dos queratinócitos e ativando as células dendríticas dérmicas (dDC), que migram para o linfonodo regional (figura 8) (LOWES; SUÁREZ-FARIÑAS; KRUEGER, 2014).

Figura 8 – Iniciação da psoríase

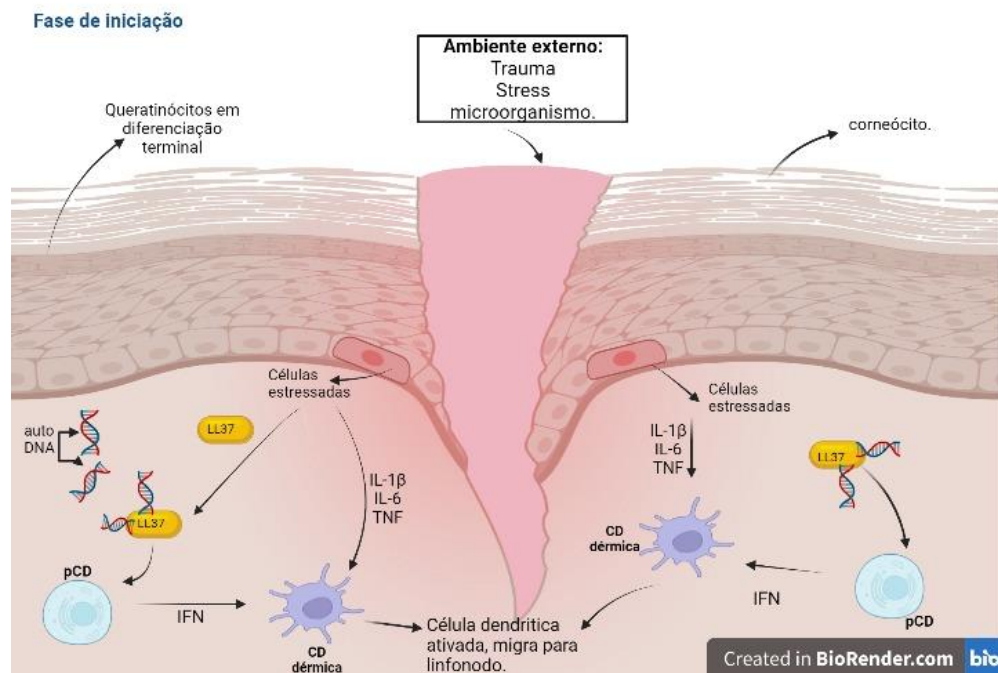


Figura 8 – Iniciação da psoríase: Nota: Gatilhos iniciais, como trauma físico, bactérias ou estresse iniciam uma cascata de eventos que incluem a formação de complexos DNA-LL-37, ativação de células dendríticas plasmocitóides e secreção de $\text{INF-}\alpha$. As células dendríticas mielóides ativadas migram para os linfonodos, estimulando a diferenciação dos linfócitos T *naive* em linfócitos efetores. Fonte: Adaptado de Nestle et al., 2009.

Ativação de linfócitos T *naive*, ocorre em órgãos linfoides periféricos secundários que encontram células dendríticas maduras que lhes apresentam antígenos. As células dendríticas têm capacidade de apresentar diversos antígenos

simultaneamente. Ativação dos linfócitos T dependem do reconhecimento do antígeno, coestimulação e citocinas para sua proliferação (ABBAS, 2019b).

Após serem ativados os linfócitos T passam expressar moléculas na sua superfície, tornando-se células T efetoras ou de memória. Os linfócitos T ativados são diferenciados em TCD4+ (produz INF-, TNF- e IL-2) e TCD8+ (produz INF- e TNF-), ambos possuem grande participação no processo imunológico da psoríase (LIMA; CUNHA; OLIVEIRA, 2013).

A diferenciação dos linfócitos T é decorrente da ação de mediadores inflamatórios produzidos por células dendríticas mieloides. Os mediadores inflamatórios migram pela circulação sanguínea e linfática até derme e epiderme, atraídos por quimiocinas produzidas pelos queratinócitos (SANCHEZ, 2010).

No processo de maturação os linfócitos T produzem novas proteínas de superfície, onde a mais importante é o antígeno associado ao linfócito cutâneo (CLA). Ativação do endotélio vascular ocorre por meio da associação das moléculas ICAM-1 (Intracelular Adhesion Molecule-1), e VCAM-1 (Vascular Adhesion Molecule-1), que exercem a maturação e quimiotaxia dos linfócitos, neutrófilos e macrófagos para a lesão (CASTILHO, LOPES, SALLES, 2021).

A diferenciação dos linfócitos T também é estimulado pelas citocinas, IL-12 e IL-23. A citocina IL-23 leva a diferenciação dos linfócitos Th17. A IL-12 induz a diferenciação das células T em Th1 que passam a produzir INF- γ e TNF- α . Por ser uma das citocinas mais secretadas com antecedência, TNF- α possui um importante papel no processo inflamatório da psoríase (LYNDE et al., 2014).

As principais células responsáveis pela ativação da cascata inflamatória são, células dendríticas, TCD4+, TCD8+ e os queratinócitos, que produzem citocinas pró-inflamatórias, INF- γ , IL-2 e TNF- α , que induz os queratinócitos a produzirem citocinas inflamatórias IL-6, IL-7, IL-8 entre outras (GHAZIZADEH et al., 2010).

No início a resposta Th1 era considerada responsável pela inflamação crônica na psoríase. Atualmente a resposta Th17 vem sendo mencionado na doença. Apesar de pouco mencionada a Th22 exerce papel importante, onde a citocina IL-22 estimula a hiperplasia de queratinócitos (ALCANTARA; REICHE; SIMÃO, 2021).

A citocina Th17 produz IL-17, IL-21 e IL-22, que ativam a proliferação de queratinócitos na epiderme. A proliferação dos queratinócitos pode ser ativada via TNF- α , IL-17 e INF- γ no meio inflamatório. Além do mais, tem papel importante na cascata inflamatória por meio da secreção de citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α (RENDON; SCHAKEL, 2019). Citocinas como IL-17, IL-20 e IL-22, produzidas por células Th17 vem sendo encontradas na pele psoriática (KIM, KRUEGER, 2017).

A IL-1 consiste em vários membros como, IL- α e IL- β , que são produzidas por monócitos, macrófagos, queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos, tem como principal função estimular células TCD4+. A IL-2 produzida principalmente por células T ativadas, estimula a proliferação dos linfócitos T. A IL-23 produzida principalmente pelos macrófagos, exerce papel importante no espessamento da pele e ativação de células NK. A IL-17 produzida por células TCD4+, estimula a expressão de ICAM-1 (ABBAS, 2019a).

A produção crônica de citocinas inflamatórias em conjunto com o rompimento da barreira cutânea persistente nas lesões, leva à constante inflamação e hiperproliferação epidérmica (PROKSCH, BRANDNER, JESEN, 2008).

4.6 Tratamentos

No tratamento da psoríase alguns pontos são considerados como, forma clínica da doença, gravidade, sexo e as condições do paciente, incluindo tratamentos tópicos, fototerapias, terapias sistêmicas e terapias biológicas (MENTER; VOORHEES; HSU, 2021, PALMA, 2007).

4.6.1 Tópicos

O tratamento tópico é indicado para todas as formas de psoríase, podendo ser utilizado isolado nos casos leves ou combinados nos casos mais graves (ROMITI; CARVALHO; DUARTE, 2020).

Os hidratantes e emolientes são utilizados para dar alívio aos pacientes, nas lesões mais espessas muitas vezes é necessário utilizar ceratolíticos para auxiliar na remoção das escamas (ROMITI et al., 2009).

Os corticoides tópicos exercem função antiproliferativa, anti-inflamatória e vasoconstritora na pele. Podem ser utilizados no período de duas a quatro semanas ou de forma contínua (propionate de clobetasol a 0,50% e o dipropionato de betametasona 0,05 mg/g) (ROMITI et al., 2009; ORTONNE et al., 2009).

Os análogos da vitamina D, estimulam a diferenciação dos queratinócitos, reduz a proliferação epidérmica e modifica a resposta imune. O calcipotriol é o único análogo da vitamina D comercializado no Brasil, pode ser utilizado em combinação com corticoterapia tópica, permitindo períodos de remissão prolongados e sem efeitos rebote (ROGALSKI, 2015; ORTONNE et al., 2009).

A helioterapia vem sendo utilizada para reduzir a gravidade e extensão das lesões da psoríase, se expor ao sol demonstra alívio nas lesões psoriáticas (PASSERON et al., 2020).

O coaltar vem sendo utilizado a 100 anos, podendo ser considerado uma terapia histórica. É um derivado do alcatrão, seu mecanismo de ação é desconhecido porém acredita-se que diminua a proliferação dos queratinócitos. Disponível em pomadas, gel, loção e shampoo. Sua forma liquefeita de *liquor carbonis detergens* (LCD), destilado e emulsificado em polissorbato 80 pode ser utilizado em lesões no couro cabeludo (ROMITI et al., 2009; ORTONNE et al., 2009).

Existem dois imunomoduladores tópicos, tracolimo e pemecrolimo. Embora o uso em psoríase não conste na bula, ambos inibem a ação da calcineurina e bloqueiam a produção de substâncias inflamatórias. Por apresentarem boa absorção são efetivos em psoríase facial e inversa (GOLD, 2016. ROMITI; CARVALHO; DUARTE, 2020).

4.6.2 Fototerapia

A fototerapia é o tratamento com uso de irradiação UVA ou UVB, podendo ser associada a vários medicamentos tópicos, sistêmicos ou utilizada de forma isolada. O efeito terapêutico principal é imunomodulação. Um dos benefícios da fototerapia é permitir um tratamento com o mínimo ou até nenhuma consequência sistêmica (PALMA, 2007).

A radiação ultravioleta age nas células de Langerhans localizadas na epiderme bloqueando sua apresentação de antígenos aos linfócitos T, reduzindo a produção de citocinas e moléculas de adesão que são expressas na placa psoriática. Acredita-se que o mecanismo seja a redução de citocinas, alterando o perfil de reposta do eixo inflamatório Th1/Th17 para o eixo contra regulatório Th2 (WONG; HSU; LIAO, 2013).

A faixa de radiação UVB de banda estreita ou UVB-NB, atualmente é a mais utilizada no tratamento da psoríase, podendo ser utilizada combinada com outras substâncias ou isoladamente. Pode ser prescrita também á gestantes, lactantes e crianças maiores de oito anos de idade, devem ser realizadas sessões de duas a três vezes por semana por um período pelo menos 3 meses (LAPOLLA et al., 2011).

Puvaterapia conhecida também como fotoquimioterapia, possui uma combinação tópica ou oral com droga fotoatca (8-metoxipsoraleno). Indicada em casos de psoríase moderada e grave como monoterapia ou associada a medicações (LAPOLLA et al., 2011. ROMITI; CARVALHO; DUARTE, 2020).

4.6.3 Terapia sistêmica

O tratamento sistêmico geralmente é indicado nas formas mais graves da doença, os fármacos mais utilizados na terapia sistêmica são metotrexato, acitretina e ciclosporina. A finalidade destes fármacos é aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida induzindo a remissão da doença, com menor efeito adverso

possível. Estes tratamentos consistem na administração por via oral, sob forma de xaropes, comprimidos ou injetáveis (BACIGALUPI, BOH 2014).

Metotrexato (MTX), foi introduzido como agente anti-psoriático em 1958 e aprovado em 1972 pelo FDA (*Food and Drug Administration*). MTX é a medicação sistêmica mais utilizada no tratamento moderada a grave. É um antimetabólito análogo do ácido fólico (vitamina B9), atua inibindo a enzima dihidrofolato redutase, responsável pela redução do ácido fólico a ácido tetraidrofolico, evitando a formação de purinas e conseqüentemente impedindo a síntese de DNA e RNA. Possui potente efeito anti-inflamatório, anti-proliferativo e imunossupressor (LIAO et al., 2016).

A citretina passou a ser comercializada na década de 1980. É um análogo do ácido retinóico (forma oxidada da vitamina A), metabólito retinóide aromático estretrato. Atua na modulação da proliferação e diferenciação das células da epiderme, possui ação anti-inflamatória e efeito imunomodulador. É indicado na psoríase pustulosa, psoríase em placa generalizada e eritrodérmica (ZITO, MAZZONI, 2022).

A ciclosporina é imunossupressor potente que pertence à família das anticalcineurinas. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição dos linfócitos T CD4+, logo inibindo também a formação de citocinas inflamatórias como IL-2 e INF- γ . É indicada na psoríase eritrodérmica e psoríase em placa generalizada. Seu uso deve ser intermitente, limitando a duração do tratamento entre um e dois anos (CLAEYS, VERMEIRE, 2019).

Apremilast inibidor da fosfodiesterase-4, cujo mecanismo é inibir a hidrolização do segundo mensageiro cAMP, levando a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, TNF- α , IFN- γ e IL-12, aumentando os níveis de IL-10. Possui efeitos anti-inflamatórios nos queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais. Prescrito na psoríase palmoplantar, psoríase couro cabeludo, ungueal e artrite psoriática (OEHL et al., 2017).

Os ésteres de ácido fumárico (FAEs), são pequenas moléculas imunomoduladoras anti-inflamatória, onde acredita-se que ocorra uma interação com a glutathione, inibindo atividade transcrional do NF- κ B. O principal composto ativo na

sua formulação era uma mistura de fumarato de dimetilamina e fumarato de monoetila (DMF/MEF). DMF reduz a capacidade migratória de monócitos e inibe a indução de respostas Th1/Th17. Ainda não existem estudos comparando DMF/MEF diretamente com os biológicos, porém sua eficácia é relatada em vários estudos (OEHL et al., 2017).

Possa ser que ocorra o uso de corticosteróides ao nível sistêmico. Costumam ser indicados quando todas as hipóteses terapêuticas sistêmicas se tornam ineficaz. Tendo como alternativas o hidroxuureia, azatioprina, sulfassalazina e 6-tioguanina (LEBWOHL, 2005).

4.6.4 Biológicos

O tratamento com biológicos compete moléculas complexas projetadas, anticorpos monoclonais e proteínas de fusão receptor. Os biológicos diferem do tratamento sistêmico, pois visam vias inflamatórias específicas e são administrados por via subcutânea. Tem como alvo vias cruciais no desenvolvimento e cronicidade da psoríase o eixo IL-17/Th17 e a sinalização TNF- α (RENDON, SCHAKEL, 2019).

4.6.4.1 eixo TNF

Etanercept forma solúvel de um receptor de TNF- α recombinante, totalmente humano formado pela fusão de dois receptores e a porção Fc IgG1 humana. Sua estrutura difere dos outros anticorpos em características como, imunogenicidade, farmacodinâmica e meia vida. Foi o primeiro agente biológico aprovado para tratamento de psoríase em 2004. Seu mecanismo age inibindo a ligação do TNF- α e TNF- β a receptores, impedindo respostas celulares (PRINZ, PUIG, GIROLÔMONI, 2016).

Infliximab anticorpo monoclonal murino quimérico isótipo IgG1 imunizado, com uma elevada afinidade de ligação, avidéz e especificidade por TNF- α . Foi aprovado no tratamento da psoríase em 2006. Atua se ligando especificamente no TNF- α , inibindo sua atividade funcional. Durante a terapia pode se desenvolver anticorpos contra infliximab, resultando em menor resposta ao tratamento. Esse risco pode ser reduzido com administração concomitante de doses baixas de MTX (ROMITI, CARVALHO, DUARTE, 2020 MENTER et al., 2019).

Adalimumab anticorpo monoclonal anti-TNF- α que contém sequências peptídicas exclusivamente humanas, ligando-se ao TNF- α com alta afinidade e especificidade. Age impedindo a interação TNF- α e seus receptores de superfícies celular p55 e p75, de forma definitiva. Recebeu aprovação no tratamento da psoríase em 2008 (LUCKA et al., 2012).

4.6.4.2 Inibidor IL-12 e IL-23

Ustequimumab anticorpo monoclonal IgG1k, completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas IL-12 e IL-23, inibindo sua bioatividade e impedindo que essas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12R β 1. Foi aprovado para o tratamento da psoríase em 2009 (WOFFORD, MENTER, 2014).

4.6.4.3 Inibidor da IL-17

Secucinumab anticorpo monoclonal IgG1k humano, inibe seletivamente a ligação da IL-17A ao seu receptor. Essa inibição previne a ativação e proliferação dos queratinócitos, a liberação de citocinas inflamatórias e ativação de neutrófilos. É o agente biológico mais recente, foi aprovado em 2015 (BLAUVELT, 2016).

4.6.4.4 Biossimilares

Biossimilar é o produto biológico que precisa respeitar dois requisitos: deve ser altamente semelhante a um produto biológico aprovado e não deve possuir diferenças significativas em segurança, pureza ou potência quando analisado com outros biológicos referência. Sua inserção no ramo farmacêutico vem crescendo à medida que as patentes de muitos biológicos expiram, os biossimilares são desenvolvidos ou já estão disponíveis no mercado. O objetivo dos biossimilares é reduzir os custos do tratamento sistêmico para pacientes com psoríase (FELIX, MAIA, 2020).

4.7 Medicamentos em Pesquisa

Estudos recentes demonstraram que os receptores de cininas (B1 e B2), estão envolvidos no desenvolvimento e manutenção de várias condições inflamatórias e nociceptivas. Existem evidências que as cininas e seus receptores realizam papel como eferores da sinalização pruriceptiva, no comportamento de coçar agudo induzido por estímulos pruriginosos (COSTA, et al., 2010).

Peptídeos relacionados às cininas, são liberados de cininogênios por caliceínas exercendo diversos efeitos fisiológicos e patológicos por intermédio de dois receptores acoplados à proteína G denominados B1 e B2. Apenas um antagonista de receptor B2 é utilizado na prática clínica (icatibant), descrito a anos atrás, possui vida curta e não é biodisponível oralmente (LESAGE, et al., 2020).

As cininas são liberadas durante um trauma, lesão tecidual ou logo após uma resposta inflamatória. Acredita-se que as cininas atuam diretamente nos queratinócitos estimulando sua diferenciação e migração, exercendo papel crítico na psoríase. Estudos realizados em camundongos, demonstram que a deficiência dos receptores B1, B2 e uso de antagonista seletivos evidenciaram uma melhora morfológica e histológica nas características da psoríase, com redução de queratinócitos indiferenciados e em proliferação, diminuindo neutrófilos, macrófagos, TCD4+ e com um acúmulo menor de IL-17. Sendo assim o bloqueio dos receptores B1 e B2, refletiu na melhora da psoríase e bem estar dos camundongos (SOLEY, et al., 2020).

Resumidamente os autores sugerem que os receptores B1 e B2 exerçam papel importante na modulação da resposta imune e na desregulação da proliferação e diferenciação de queratinócitos. São mediadores da inflamação, produzindo extravasamento de plasma, edema e dor (SOLEY, et al., 2020).

Foi descoberto e caracterizado o composto 3, representante da classe de antagonistas do receptor B2 de moléculas pequenas com alta especificidade para receptor B2 humano e biodisponibilidade oral. Atualmente existe em desenvolvimento 1 composto em ensaios clínicos fase I PHA-022121, é um análogo próximo do composto 3. Sendo assim, propõem que antagonistas de um ou até mesmo ambos receptores B1 e B2 possam constituir uma nova estratégia terapêutica no tratamento da psoríase. Porém mais estudos são necessários (LESAGE, et al., 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.

A psoríase é considerada doença crônica inflamatória, mediada pelo sistema imunológico inato e adaptativo, que afeta principalmente a pele. Podendo manifestar-se de diferentes formas. Atualmente existem diferentes métodos terapêuticos que apenas controlam as manifestações clínicas da doença. Mesmo com diversas opções de tratamentos disponíveis no mercado a psoríase ainda não tem cura.

As células Th1 e Th17, exercem papel importante na patogênese da doença. A descoberta dos medicamentos imunobiológicos tendo como alvo IL-23, IL-17, IL-12 e TNF- α , assim como os inibidores dos linfócitos T, tornaram-se alvos promissores e eficazes no tratamento. Porém, de difícil acesso devido ao seu alto custo.

Dessa forma, conclui-se que, com estudos recentes sugerindo a importância dos receptores B1 e B2 na modulação da resposta imune da psoríase, propõem nova estratégia terapêutica inibindo os receptores de cininas. Tornando-se assim, de grande interesse novos estudos com investigação avançada de novos fármacos eficazes e acessíveis.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K. Imunologia Celular e Molecular: propriedades e visão geral das respostas imunes. *In*: ABBAS, Abul K. **Imunologia Celular e Molecular**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2019a. p. 1-7. *E-book*. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595150355/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]/4/2/2\[cover01\]/2%4051:86](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595150355/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]/4/2/2[cover01]/2%4051:86). Acesso em: 23 fev. 2022.

ABBAS, Abul K. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan 2019b. *E-book*.

ALCANTARA, Camila Cataldi de; REICHE, Edna Maria Vissoci; SIMÃO, Andréa Name Colado. Cytokines in psoriasis. **Advances In Clinical Chemistry**, [s.l.], v. 100, p. 171-204, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2020.04.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065242320300391?via%3Di> hub. Acesso em: 03 nov. 2021.

BACIGALUPI, Robert M.; BOH, Erin. Traditional Systemic Therapy I: methotrexate and cyclosporine. **Advances In Psoriasis**, [s.l.], p. 117-130, 2014. Springer London. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-4432-8_10. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-4432-8_10. Acesso em: 13 jul. 2021.

BALAK, Deepak; HAJDARBEGOVIC, Enes. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. **Psoriasis: Targets and Therapy**, [s.l.], v. 7, p. 87-94, dez. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/ptt.s126727>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774610/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

BERTH-JONES, John *et al.* Psoriasis. **Medicine**, [s.l.], v. 41, n. 6, p. 334-340, jun. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.04.011>. Disponível em: [https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039\(13\)00105-9/fulltext](https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(13)00105-9/fulltext). Acesso em: 14 abr. 2021.

BLAUVELT, Andrew. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. **Expert Opinion On Drug Safety**, [s.l.], v. 15, n. 10, p. 1413-1420, 22 ago. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2016.1221923>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27545070/#:~:text=Expert%20opinion%3A%20Collectively%2C%20these%20studies,methotrexate%20and%20TNF%2D%CE%B1%20blockers>. Acesso em: 15 jan. 2022.

BOEHNCKE, Wolf-Henning; SCHÖN, Michael P. Psoriasis. **The Lancet**, [s.l.], v. 386, n. 9997, p. 983-994, set. 2015. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61909-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61909-7). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61909-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61909-7/fulltext). Acesso em: 05 set. 2021.

CAPON, Francesca. The Genetic Basis of Psoriasis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 18, n. 12, p. 2526, 25 nov. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18122526>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751129/>. Acesso em: 05 out. 2021.

CASTILHO, Amanda Cristina da Silva; LOPES, Camila de Oliveira Pacheco; SALLES, Bruno Cesar Correa. Fisiopatologia da psoríase e seus aspectos imunológicos: uma revisão sistemática. **Research, Society And Development**, [s.l.], v. 10, n. 11, p. 1-12, 30 ago. 2021. Research, Society and Development. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19346>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19346/17488>. Acesso em: 14 dez. 2021.

CLAEYS, Elisa; VERMEIRE, Kurt. Immunosuppressive drugs in organ transplantation to prevent allograft rejection: mode of action and side effects. **Journal Of Immunological Sciences**, [s.l.], v. 3, n. 4, p. 14-21, 1 nov. 2019. Sciaccess Publishers LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.29245/2578-3009/2019/4.1178>. Disponível em: <https://www.immunologyresearchjournal.com/articles/immunosuppressive-drugs-in-organ-transplantation-to-prevent-allograft-rejection-mode-of-action-and-side-effects.html>. Acesso em: 16 nov. 2021.

COSTA, Robson *et al.* The role of kinin B1 and B2 receptors in the scratching behaviour induced by proteinase-activated receptor-2 agonists in mice. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 159, n. 4, p. 888-897, 8 jan. 2010. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00571.x>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2829214/>. Acesso em: 11 jan. 2021.

Dermatology And Therapy, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 1917-1929, 9 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-021-00612-x>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8611132/>. Acesso em: 12 jan. 2022.

DUQUE CARDONA, Leidy Yohana; SOLETO TASCÓN, Jared; VELÁSQUEZ LOPERA, Margarita María. Elementos-chave da imunogenética psoríase, **latreia**, Colômbia, v. 27, n. 4, p.439-448, abr. 2014. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932014000400007&lang=pt. Acesso em: 27 maio 2021.

FELIX, Paulo Antônio Oldani; MAIA, Cláudia Pires Amaral. CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020: biosimilares. In: FELIX, Paulo Antônio Oldani; MAIA, Cláudia Pires Amaral. **CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020**: biosimilares. 3. ed. Rio de Janeiro: Y Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020. Cap. 12. p. 1-98. Consenso brasileiro de psoríase 2020: algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: https://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos_cientificos/152/770a01deea02365ae98071043abd3f12.pdf. Acesso em: 25 nov. 2021.

GHAZIZADEH, Ramin *et al.* Pathogenic Mechanisms Shared between Psoriasis and Cardiovascular Disease. **International Journal Of Medical Sciences**, [s.l.], p. 284-289, 2010. Ivyspring International Publisher. DOI: <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.7.284>. Disponível em: <https://www.medsci.org/v07p0284.htm>. Acesso em: 25 fev. 2021.

GOLD, Linda F Stein. Topical Therapies for Psoriasis: improving management strategies and patient adherence. **Seminars In Cutaneous Medicine And Surgery**, [s.l.], v. 35, n. 2, p. 36-44, mar. 2016. Frontline Medical Communications, Inc. DOI:

<http://dx.doi.org/10.12788/j.sder.2016.006>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074696/>. Acesso em: 19 jul. 2021.

Grän, Franziska et al. "Current Developments in the Immunology of Psoriasis." *The Yale journal of biology and medicine* vol. 93,1 97-110. 27 Mar. 2020. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226340/>. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087066/>. Acesso em: 10 jan. 2022

HAU, C.s; KANDA, N.; TADA, Y.; SHIBATA, S.; SATO, S.; WATANABE, S. Prolactin induces the production of Th17 and Th1 cytokines/chemokines in murine Imiquimod-induced psoriasiform skin. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [s.l.], v. 28, n. 10, p. 1370-1379, 7 nov. 2013. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12295>. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12295>. Acesso em: 22 jun. 2020.

HUANG, Yi-Wei; TSAI, Tsen-Fang. HLA-Cw1 and Psoriasis. **American Journal Of Clinical Dermatology**, [s.l.], v. 22, n. 3, p. 339-347, 18 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00585-1>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7812566/>. Acesso em: 05 set. 2021.

KALB, Robert E. *et al.* Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis. **Jama Dermatology**, [s.l.], v. 151, n. 9, p. 961, 1 set. 2015. American Medical Association (AMA). DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0718>. Disponível em:
<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2293165>. Acesso em: 02 jun. 2021.

KAMIYA, Koji *et al.* Risk Factors for the Development of Psoriasis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 18, p. 4347, 5 set. 2019. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20184347>. Disponível em:
<https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4347/htm>. Acesso em: 20 dez. 2021.

KIM, Jaehwan; KRUEGER, James G. Highly Effective New Treatments for Psoriasis Target the IL-23/Type 17 T Cell Autoimmune Axis. **Annual Review Of Medicine**, [s.l.], v. 68, n. 1, p. 255-269, 14 jan. 2017. Annual Reviews. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-042915-103905>. Disponível em:
<https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-med-042915-103905>. Acesso em: 09 abr. 2021.

KO, Hyun-Chang *et al.* Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. **The Journal Of Dermatology**, [s.l.], v. 37, n. 10, p. 894-899, 1 jun. 2010. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.00871.x>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860740/>. Acesso em: 15 set. 2021.

KORMAN, N.J. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? **British Journal Of Dermatology**, [s.l.], v. 182, n. 4, p. 840-848, 15 out. 2019. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18245>. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.18245>. Acesso em: 20 maio 2021.

KRUEGER, J G. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 64, n. 2, p. 30-36, 1 mar. 2005. BMJ. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.031120>. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/64/suppl_2/ii30.full. Acesso em: 11 jan. 2022.

KRYCZEK, Ilona *et al.* Induction of IL-17+ T Cell Trafficking and Development by IFN- γ : mechanism and pathological relevance in psoriasis. **The Journal Of Immunology**, [s.l.], v. 181, n. 7, p. 4733-4741, 18 set. 2008. The American Association of Immunologists. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.181.7.4733>. Disponível em: <https://www.jimmunol.org/content/181/7/4733>. Acesso em: 22 mar. 2021.

LANGLEY, R G B *et al.* Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 64, n. 2, p. 18-23, 1 mar. 2005. BMJ. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.033217>. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/64/suppl_2/ii18. Acesso em: 01 jun. 2021.

LAPOLLA, Whitney *et al.* A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [s.l.], v. 64, n. 5, p. 936-949, maio 2011. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.12.054>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21429620/>. Acesso em: 12 ago. 2021.

LEBWOHL, M. Psoriasis treatment: traditional therapy. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 64, n. 2, p. 83-86, 1 mar. 2005. BMJ. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.030791>. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/64/suppl_2/ii83. Acesso em: 03 mar. 2021.

LESAGE, Anne *et al.* In Vitro Pharmacological Profile of a New Small Molecule Bradykinin B2 Receptor Antagonist. **Frontiers In Pharmacology**, [s.l.], v. 11, p. 11-16, 19 jun. 2020. Frontiers Media SA. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00916>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316994/>. Acesso em: 09 jan. 2021.

LIANG, Yun *et al.* Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. **Current Opinion In Immunology**, [s.l.], v. 49, p. 1-8, dez. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738209/>. Acesso em: 06 nov. 2021.

LIANG, Yun *et al.* Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. **Current Opinion In Immunology**, [s.l.], v. 49, p. 1-8, dez. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738209/>. Acesso em: 06 nov. 2021.

LIAO, Wilson *et al.* Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. **Psoriasis: Targets and Therapy**, [s.l.], v. 6, p. 93-104, jul. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/ptt.s101232>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572467/>. Acesso em: 14 ago. 2021.

LIMA, Bruna de Sousa Brandão; CUNHA, Marcus Alisson Araújo da; OLIVEIRA, Marcia Silva de. Aspectos Imunopatológicos da psoríase. In: SAFETY, HEALTH AND ENVIRONMENT WORLD CONGRESS, 13., 2013 Portugal, 10 jul. 2013. **Anais [...]**. Porto, 2013. Disponível em: <https://copec.eu/congresses/shewc2013/proc/works/25.pdf>. Acesso em: 1 fev. 2022.

LOWES, Michelle A.; SUÁREZ-FARIÑAS, Mayte; KRUEGER, James G. Immunology of Psoriasis. **Annual Review Of Immunology**, [s.l.], v. 32, n. 1, p. 227-255, 21 mar. 2014. Annual Reviews. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229247/>. Acesso em: 16 mar. 2021.

LUCKA, T.C. *et al.* Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [s.l.], v. 26, n. 11, p. 1331-1344, 9 mar. 2012. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04492.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22404617/>. Acesso em: 22 maio 2021.

LYNDE, Charles W. *et al.* Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [s.l.], v. 71, n. 1, p. 141-150, jul. 2014. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.036>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24655820/>. Acesso em: 11 set. 2021.

MEGLIO, P. di; VILLANOVA, F.; NESTLE, F. O. Psoriasis. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [s.l.], v. 4, n. 8, p. 015354-015354, 1 ago. 2014. Cold Spring Harbor Laboratory. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a015354>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25085957/>. Acesso em: 15 maio 2021.

MENTER, Alan; VAN VOORHEES, Abby S.; HSU, Sylvia. Pustular Psoriasis: a narrative review of recent developments in pathophysiology and therapeutic options. ROMIT, Ricardo; CARVALHO, André Vicente E. de; DUARTE, Gleison V.. **CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020**: algoritmo de tratamento da sociedade brasileira de dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Copyright © By Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020. 138 p. CIP – CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO. Disponível em: https://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos_cientificos/152/770a01deea02365ae98071043abd3f12.pdf. Acesso em: 12 maio 2021.

MENTER, Alan *et al.* Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [s.l.], v. 80, n. 4, p. 1029-1072, abr. 2019. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962218330019>. Acesso em: 10 mar. 2022.

NAVARINI, A.A. *et al.* European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**,

[s.l.], v. 31, n. 11, p. 1792-1799, 29 ago. 2017. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14386>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585342/>. Acesso em: 14 set. 2021.

NESTLE, Frank O.; KAPLAN, Daniel H.; BARKER, Jonathan. Psoriasis. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 361, n. 5, p. 496-509, 30 jul. 2009. Massachusetts Medical Society. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra0804595>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0804595>. Acesso em: 05 jun. 2021.

OEHRL, Stephanie *et al.* The phosphodiesterase 4 inhibitor apremilast inhibits Th1 but promotes Th17 responses induced by 6-sulfo LacNAc (slan) dendritic cells. **Journal Of Dermatological Science**, [s.l.], v. 87, n. 2, p. 110-115, ago. 2017. Elsevier BV. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.04.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28499587/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

OEHRL, Stephanie *et al.* Controlling the pro-inflammatory function of 6-sulfo LacNAc (slan) dendritic cells with dimethylfumarate. **Journal Of Dermatological Science**, [s.l.], v. 87, n. 3, p. 278-284, set. 2017. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.06.016>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732748/>. Acesso em: 20 out. 2021.

ORTONNE, Jp *et al.* Scalp psoriasis: european consensus on grading and treatment algorithm. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [s.l.], v. 23, n. 12, p. 1435-1444, 15 jul. 2009. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03372.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19614856/>. Acesso em: 10 set. 2021.

OSÓRIO, Filipa; MAGINA, Sofia; AZEVEDO, Filomena. PSORIASIS IMMUNOPATHOGENESIS. PSORIASIS IMMUNOPATHOGENESIS, [s.l.], 23 nov. 2016. DOI: <https://doi.org/10.29021/spdv.69.1.631>. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/631/439>. Acesso em: 4 maio 2021.

PASSERON, T. *et al.* Clinical and biological impact of the exposome on the skin. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [s.l.], v. 34, n. 4, p. 4-25, jul. 2020. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16614>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16614>. Acesso em: 22 set. 2021.

PRINZ, J.C.; PUIG, L.; GIROLOMONI, G. Treatment of psoriasis with etanercept: the typical patient profile. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [s.l.], v. 30, n. 7, p. 1092-1099, 13 abr. 2016. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13662>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27073046/>. Acesso em: 15 abr. 2021.

PROKSCH, Ehrhardt; BRANDNER, Johanna M.; JENSEN, Jens-Michael. The skin: an indispensable barrier. **Experimental Dermatology**, [s.l.], v. 17, n. 12, p. 1063-1072, dez. 2008. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x>.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x>. Acesso em: 11 nov. 2021.

PSORIASE: ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. Paraná: Revista Uningá Review, v. 29, n. 2, 16 jan. 2017. Mensal. Evelyn Roberta Moscardi, Suzana Ester Nascimento Ogava. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20170204_122147.pdf. Acesso em: 04 fev. 2022.

RODRIGUES, Ana Paula; TEIXEIRA, Raquel Maria. Desvendando a psoríase. Revealing the psoriasis, Santa Catarina, 12 nov. 2009. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/08/RBAC_Vol41_n4-Completa.pdf. Acesso em: 5 jan. 2022.

RENDON, Adriana; SCHÄKEL, Knut. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 6, p. 1475, 23 mar. 2019. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20061475>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471628/#B1-ijms-20-01475>. Acesso em: 10 jan. 2021.

ROGALSKI, Christina. Calcipotriol/betamethasone for the treatment of psoriasis: efficacy, safety, and patient acceptability. **Psoriasis: Targets and Therapy**, [s.l.], p. 97, jun. 2015. Informa UK Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/ptt.s63127>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387586/>. Acesso em: 26 ago. 2021.

ROMITI, Ricardo *et al.* Psoríase na infância e na adolescência. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 84, n. 1, p. 09-20, fev. 2009. FapUNIFESP (SciELO). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962009000100002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/4rgbyTL5TW9xv6LLJX6Fqkx/?lang=pt>. Acesso em: 11 out. 2021.

SABBAG, Cid Yazigi; SOLIS, Marina Yazigi; SABBAG JUNIOR, Milton. **Psoríase para profissionais da saúde: enfermagem, fisioterapeuta, nutrição, podologia e psicologia.** São Caetano do Sul, SP: Yendis 2011. 200 p. Disponível em: biblioteca Centro Universitário São Camilo. Acesso em: 7 jun. 2021.

SANCHEZ, Ana Paula Galli. Imunopatogênese da psoríase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 85, n. 5, p. 747-749, out. 2010. FapUNIFESP (SciELO). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962010000500028>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/jQKC3wrwd9LyY3dWSX44zjB/?lang=pt>. Acesso em: 27 maio 2021.

SCHÖN, Michael P.; BOEHNCKE, W.-Henning. Psoriasis. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 352, n. 18, p. 1899-1912, 5 maio 2005. Massachusetts Medical Society. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra041320>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra041320>. Acesso em: 10 dez. 2021.

SOLEY, Bruna da Silva *et al.* B 1 and B 2 kinin receptor blockade improves psoriasis-like disease. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 177, n. 15, p. 3535-3551, 30 maio 2020. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15077>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348090/#bph15077-bib-0031>. Acesso em: 15 dez. 2020.

SWINDELL, William R *et al.* Cellular dissection of psoriasis for transcriptome analyses and the post-GWAS era. **Bmc Medical Genomics**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 1-27, 22 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1755-8794-7-27>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4060870/>. Acesso em: 01 set. 2021.

TSANKOV, Nikolai; ANGELOVA, Irena; KAZANDJIEVA, Jana. Drug-Induced Psoriasis. **American Journal Of Clinical Dermatology**, [s.l.], v. 1, n. 3, p. 159-165, maio 2000. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200001030-00003>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00128071-200001030-00003>. Acesso em: 20 nov. 2021.

VIČIĆ, Marijana *et al.* Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 22, n. 21, p. 11574, 26 out. 2021. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222111574>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8584028/>. Acesso em: 20 fev. 2022.

WOFFORD, Jay; MENTER, Alan. Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. **Expert Review Of Clinical Immunology**, [s.l.], v. 10, n. 2, p. 189-202, 13 jan. 2014. Informa UK Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/1744666x.2014.878649>. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24410536/#:~:text=Ustekinumab%20is%20a%20fully%20human,inclusing%20psoriatic%20arthritis%20\(PsA\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24410536/#:~:text=Ustekinumab%20is%20a%20fully%20human,inclusing%20psoriatic%20arthritis%20(PsA)). Acesso em: 14 abr. 2021.

WONG, Tami; HSU, Leon; LIAO, Wilson. Phototherapy in Psoriasis: a review of mechanisms of action. **Journal Of Cutaneous Medicine And Surgery**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 6-12, jan. 2013. SAGE Publications. DOI: <http://dx.doi.org/10.2310/7750.2012.11124>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736829/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

YAMAMOTO, Toshiyuki. Psoriasis and Connective Tissue Diseases. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 21, n. 16, p. 5803, 13 ago. 2020. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21165803>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7460816/>. Acesso em: 05 abr. 2021.

ZITO, Patrick M.; MAZZONI, Thomas. Acitretina: acitretina. In: ZITO, Patrick M.; Thomas Mazzoni. **Acitretina**: acitretina. Eua: Statpearls Publishing Llc, 2022. p. 1-10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519571/>. Acesso em: 10 fev. 2022.