SUELI COELHO DA SILVA CARNEIRO

**Psoríase:
mecanismos de doença e implicações terapêuticas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Professor Livre-Docente junto ao
Departamento de Dermatologia.

São Paulo
2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carneiro, Sueli Coelho da Silva

Psoríase : mecanismos de doença e implicações terapêuticas / Sueli Coelho da
Silva Carneiro. -- São Paulo, 2007.

Tese(livre-docência)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Dermatologia.

Descritores: 1.Psoríase/diagnóstico 2.Psoríase/fisiopatologia 3.Psoríase/genética
4.Psoríase/epidemiologia 5.Fatores de necrose tumoral 6.Dapsona/administração &
dosagem 7.Pentoxifilina/administração & dosagem 8.Ciclosporina/administração &
dosagem 9.Metotrexato

USP/FM/SBD-326/07

“Não há uma estrada para a felicidade,
há muitas veredas diferentes.”

(Luigi Pirandello)

Ao meu pai de quem muito me orgulho e a quem
tenho a maior gratidão

Ao meu amado Claudio, por toda uma vida de grande
companheirismo

Às minhas irmãs Solange e Gleda, pelo carinho e pelo
apoio em todos os momentos

Aos meus sobrinhos Caio, Raquel, Carol e Túlio,
pelos momentos de alegria

À minha saudosíssima mãe

À memória do Professor Israel Bonomo

AGRADECIMENTOS

Ao professor Absalom Filgueira, devotado à pesquisa e à Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, grande amigo e conselheiro, a quem sempre recorro nas minhas dúvidas acadêmicas.

À professora Márcia Ramos-e-Silva, magnânima, amiga de sempre e grande incentivadora.

Ao Programa de Pós-graduação em Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFRJ, por me receber de braços abertos e me permitir desenvolver vários trabalhos de pesquisa.

À Professora Mirian Nacagami Sotto, pessoa excepcional em todos os sentidos, pesquisadora talentosa, que me orientou no projeto de Pós-doutorado.

Ao Professor Evandro Rivitti, que me recebeu no Departamento de Dermatologia da FMUSP com carinho.

Ao Professor Rubem David Azulay, o grande responsável pela minha vereda dermatológica.

Aos Professores Tulia Cuzzi e Luiz Cristóvão de Moraes Sobrino Porto, Luciane Faria de Souza Pontes e Elizabeth Sampaio, colaboradores em muitos trabalhos de pesquisa, com objetividade, presteza e conhecimento.

Aos amigos Professora Vera Chagas e Dr. Rapahael Medeiros, pela ajuda inestimável em muitos momentos.

Aos meus orientandos do Doutorado, do Mestrado, Residência Médica, Especialização e Iniciação Científica, sem os quais este trabalho nunca teria acontecido. A seriedade, persistência, dúvidas e questionamentos apresentados por eles foram imprescindíveis para que as pesquisas chegassem ao termo. São eles: Geraldo Magela de Magalhães, Elizabeth Vaz de Figueiredo Moeno Batista,

Flávia de Freire Cássia, Eduardo Henrique Jorge Lago, Camila Lima Moreira Eiras de Araújo, Arles Martins Brotas, Ana Paula de Sá Earp, Clarice de Oliveria Martins, Fabíola de Souza e Mello Pereira, Maria Augusta Japiassú, Thiago Jenon de Sousa, Egon Dax Bacher, Simone Gonçalves Bezerra, Ana Betriz de Sousa, Akira Iwamoto, Flávia Maria Nonato Pretti Aslanian, Fernanda Nogueira Torres, Gisele Baião, Luciano Coelho dos Santos, José Antonio Brandão, Karla Peisino do Amaral, Ana Claudia Milanez Rigoni, Fátima dos Reis, Mário Chaves, Leo Fainstein, Joana Castro Carvalho, Lúcia Gusmão Pereira de Sá, Mara Diane Lisboa Tavares, Flavia Ramos da Silva, Marcelo Vianna Alves Brollo, Bruna Darcier Lobato Martins, Aline Pinto, Thaís Costa, Juliana Crocco Martins, Raquel Pires Correa da Silva, Moema da Costa dos Reis, Mariana Vaz de Figueiredo Moreno Batista e Eduardo Martins Pinheiro.

Aos Professores e amigos Maria Leide Wan Del Rey de Oliveria, Isabel Christina Brasil Succi, Leninha Valéria do Nascimento, João Carlos Macedo, David Rubem Azulay, Celso Tavares Sodré, Luna Azulay Abulafia, Mônica Manela Azulay, Ely Balassiano, Alexandre Gripp, Maria Auxiliadora Jeunon de Sousa, Uelliton Vianna, Ronaldo Baptista, Sheila Knupp de Oliveira, Blanca Elena Bica, Roger Levy, Geraldo Castelar Pinheiro, Elisa Martins Albuquerque, Maria Kátia Gomes, Luciana Araújo de Souza, que inúmeras vezes tornaram a minha caminhada mais leve.

Aos alunos da Graduação, da Pós-graduação *sensu latu e sensu strictu* da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ e da Faculdade de Medicina da UFRJ, que me deram a oportunidade de exercer e amar a docência.

A todos os membros dos Serviços de Dermatologia, Reumatologia e Anatomia Patológica dos Hospitais Universitários Clementino Fraga Filho e Pedro Ernesto, e do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas, com quem tenho compartilhado o aprendizado e o conhecimento.

A todas as equipes do Laboratório de HLA do Instituto de Biologia Alberto Alcântara Gomes/UERJ, do Laboratório Hanseníase/Medicina Tropical da Fundação Oswaldo Cruz e do Laboratório de Dermatologia Tropical do Departamento de Dermatologia FMUSP.

Aos biólogos Cleiton Alves, Sonia Oliveira Souza, Maria Thereza Queiroz Marques e Rosane Teles, incansáveis na perseguição dos objetivos.

Às técnicas Antonia Ferreira de Mesquita Pinto, Arnaldo de Campos Perez, Elizabeth Jovete D'Ávila, sempre à procura da perfeição.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à FAPERJ (Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à pesquisa do estado do Rio de Janeiro) pelo apoio financeiro.

Aos meus cunhados Sinval, Sandra, Fátima, Sérgio, José Roberto, Cristina e Junior que me deram apoio e muitos momentos de descontração.

A todos os sobrinhos, fonte de renovação da vida e do aprendizado.

Aos grandes amigos e maiores colaboradores, incansáveis e solícitos, Ana Luisa, Maria de Lourdes, Roberta, Gilsara, Deise, Denise, Adriana, Evandro e José Carlos, sem os quais a compilação desta obra não teria sido possível.

Aos pacientes, objetos e resultados das pesquisas, pela colaboração, paciência e tolerância, e por acreditarem nos seus médicos e nos propósitos da investigação científica.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª. ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	7
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 Psoríase.....	8
3.1.1 Quadro clínico.....	9
3.1.2 Associação entre psoríase e doenças sistêmicas.....	18
3.1.3 Histopatologia.....	19
3.1.4. Predisposição genética.....	26
3.1.5 Imunopatogenia.....	37
3.1.6 Tratamento.....	48
3.1.7 Avaliação da gravidade da doença.....	57
4 MÉTODOS.....	59
4.1 Desenho do estudo.....	59
4.2 Tamanho amostral.....	59
4.3 Pacientes e controles.....	59
4.4 Avaliação histopatológica.....	63
4.5 HLA, KIR e TNF-alfa.....	67
4.6 Avaliação estatística.....	74
5 RESULTADOS.....	76
5.1 Caracterização epidemiológica e clínica da psoríase e sua idade de início, revisando seus achados histopatológicos com ênfase no prurido, nas alterações articulares, nas doenças associadas e nos mastócitos do infiltrado inflamatório.....	76
5.2 Estudo das frequências HLA e dos genes KIR.....	97

5.3Quantificação da expressão do fator de necrose tumoral alfa.....	109
5.4 Avaliação do efeito terapêutico da dapsona e a repercussão hepática do uso do metotrexato.....	114
5.5 Avaliação do efeito terapêutico da pentoxifilina na psoríase utilizando parâmetros clínicos, padrão de citoqueratinas, dendrócitos dérmicos e expressão do TNF-alfa.....	119
5.6 Avaliação da ciclosporina quanto a sua eficácia terapêutica, sua ação nas citoqueratinas, nos dendócitos dérmicos e nas células CD80 e CD86.....	131
6 DISCUSSÃO.....	143
7 CONCLUSÕES.....	169
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	174
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	176

LISTAS DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AP-1	ativador da proteína 1
APC	célula apresentadora de antígeno
APRIL	ligante indutor de proliferação
AU	adenosina-uridina
BLyS	estimulador de linfócito B
C3a	anafilatoxina (peptídeo do complemento)
C5a	anafilatoxina (peptídeo do complemento)
CD	cluster of differentiation
CD28RE	CD28 responder element
cDNA	DNA complementar
CDSN	corneodesmosina
CGRP	peptídeo ligado ao gen da calcitonina
CLA	cutaneous leukocyte antigen
CONEP:	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CSA	ciclosporina A
CTLA-4	antígeno de linfócito T citotóxico
CTLA-4Ig	fusão do CTLA-4 com o domínio CH de IgG
DAB389IL-2	fusão da toxina diftérica com a IL-2
DC	célula dendrítica
DNA	ácido desoxiribonuclêico
EGF	fator de crescimento epidérmico
ELISA	enzyme linked immuno sorbent assay
ERK	extra cellular signal-regulated
FADD	domínio de morte associado ao Fas
FasL	ligante do Fas
FXIIIa	fator XIIIa
Gads	growth factor receptor- bound protein
GAPDH	D-gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase
GM-CSF	fator estimulador da colônia de macrófagos e granulócitos
Grb-2	Grb-2 related adapter downstream of Shc
HEV	vênula do endotélio alto
HLA	antígeno de leucócito humano
HLA	antígeno leucocitário humano
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
I κ B	proteína inibidora do NF- κ B
ICAM	molécula de adesão intercelular
ICOS	induceble coestimulator
iDC	célula dendrítica intersticial
IFN	interferon
IgE	Imunoglobulina E
IKK	I-kappa-B kinases
IL	interleucina

INF- γ	Interferon γ
IP	inositolphospholipid
ITAM	immunoreceptor tyrosine-based activation motif
JNK	N –terminal c-Jun-kinase
KIR	receptores tipo imunoglobulina de células natural killer
LAT	ligante para células T ativadas
LC	células de Langerhans
LFA	antígeno associado à função do leucócito
LIF	fator inibidor leucemia
LPS	lipopolissacarídeo
MALT	tecido linfóide associado à mucosa
MAPK	mitogen-activated protein kinase
MC	mastócito
MCA	anticorpo monoclonal
MHC	complexo principal de histocompatibilidade
MIF	fator inibidor da migração de macrófago
MO	microscopia ótica
mRNA	RNA mensageiro
NET	necrólise epidérmica tóxica
NF-kB	fator nuclear kB
NFAT	fator nuclear de células T ativadas
NGF	fator de crescimento do nervo
NK	natural killer
PAI	inibidor do ativador de plasminogênio
PAMP	padrões moleculares associados a patógenos
PASI	Índice de área e gravidade de psoríase
PBMC	peripheral blood monocytes
PCR	reação em cadeia da polimerase
pDC	célula dendrítica plasmocitóide
PGs	prostaglandinas
PKC	protein kinase C
PRR	pattern-recognition receptor
PTK	protein tyrosine kinase
PUVA	psoraleno-ultravioleta A
RANK	receptor ativador de NF-kappa
Receptor H1	receptor do tipo 1 para histamina
Receptor H2	receptor do tipo 2 para histamina
Receptor H3	receptor do tipo 3 para histamina
RF	RNAse free
RIP	proteína de interação com o receptor
RNA	ácido ribonucleico
RSSO	oligonucleotídeos sequência-específicos - reverso
RT-PCR	transcrição reversa e reação em cadeia de polimerase
SALT	tecido linfóide associado à pele
SAPE:	estreptavidina conjugada com R-ficoeritrina
SCID	severe combined immuno deficient
SIRS	síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SIS	sistema imune cutâneo
SLP-76	SH2- domain-containing leukocyte protein of 76 kd

SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso periférico
SP	substância P
SSO:	oligonucleotídeos seqüência-específicos
SSP:	iniciadores (iniciadores) seqüência-específicos
TACE	enzima conversora de TNF
Tc	célula T citotóxica
TCR	receptor da célula T
TGF- β	fator transformador de crescimento beta
Th	célula T helper
TLR	receptor Toll-like
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
TRADD	domínio de morte associado ao TNF
TRAIL	ligante da indução de apoptose relacionado ao TNF
UVA	ultravioleta A
UVB	ultravioleta B
VCAM	molécula de adesão celular vascular
VIP	peptídeo intestinal vasoativo
ZAP-70	zeta-chain-associated protein kinase of 70 kd
μm	micrômetro

RESUMO

Carneiro SCS. Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.199p.

INTRODUÇÃO: Trata-se do conjunto de trabalhos de pesquisa realizados para enfocar a psoríase, doença inflamatória crônica e recorrente que atinge 2 a 3 % da população mundial. **OBJETIVOS:** Caracterizar a psoríase do ponto de vista epidemiológico e clínico, sua idade de início, revisando os achados histopatológicos; avaliar as frequências HLA e o gene KIR; quantificar a expressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); avaliar o efeito terapêutico da dapsona e a repercussão hepática do metotrexato; avaliar o efeito terapêutico da pentoxifilina, com parâmetros clínicos, padrão de citoqueratinas e de dendrócitos dérmicos, e a expressão do TNF- α ; avaliar a ciclosporina quanto à eficácia terapêutica e ação nas citoqueratinas, nos dendrócitos dérmicos e nas células CD80 e CD86. **MÉTODOS:** Apresentação, compilação e análise dos dados obtidos em 14 trabalhos de pesquisa observacionais, transversais e caso-controle em psoríase, que contemplaram aspectos epidemiológicos, clínicos, histopatológicos, genéticos, imunobiológicos e terapêuticos de pacientes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) e do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ). **RESULTADOS:** Na clínica, predominaram as lesões em placas e as das unhas. O prurido foi moderado a intenso em mais de 70% dos pacientes. O comprometimento articular variou de 17 a 37%. O abscesso de Munro foi visto em 61% dos exames histopatológicos. Os grupos alélicos mais frequentes foram HLA B*57, HLACw*06 e o KIR 2DL2. Não houve diferença significativa dos níveis do TNF- α no soro, epiderme e derme. A pentoxifilina não foi superior ao placebo na clínica, nos parâmetros histopatológicos e nem na expressão do TNF- α . A ciclosporina reduziu o PASI, as queixas articulares e os dendrócitos dérmicos e normalizou a expressão das citoqueratinas. O metotrexato foi bem tolerado até 2 gramas de dose acumulada. **CONCLUSÃO:** A psoríase é uma doença complexa, que está muito além da inflamação imunológica cutânea, sendo permeada por distúrbios metabólicos, psíquicos e emocionais, com grande variabilidade genética tanto em populações homogêneas quanto miscigenadas, o que inviabiliza terapêuticas pontuais.

Descritores: 1.Psoríase/diagnóstico. 2.Psoríase/fisiopatologia. 3.Psoríase/genética 4.Psoríase/epidemiologia 5.Fatores de necrose tumoral 6.Dapsona/administração & dosagem 7.Pentoxifilina/administração & dosagem. 8.Ciclosporina/administração & dosagem 9.Methotrexate

SUMMARY

Carneiro SCS. Psoriasis: mechanisms of disease and therapeutical implications [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo";2007. 199p

INTRODUCTION: This dissertation includes a collection of investigations on psoriasis, a chronic and recurrent inflammatory disease that affects 2 to 3 % of the world's population. **OBJECTIVES:** To characterize psoriasis under an epidemiological and medical perspective, the age of onset; reviewing its histopathology findings; to assess the frequency of HLA and gene KIR; to quantify the expression of the tumor necrosis factor alfa (TNF- α); to assess the therapeutic effect of dapsone, and the impact of metotrexate on the liver; to assess the therapeutical effect of pentoxifylline, based on clinical parameters, standard of cytokeratines and dermal dendrocytes, and TNF- α expression; to assess the therapeutical efficacy of cyclosporine, its action on citokeratines, dermal dendrocytes, and cells CD80 and CD86. **METHODS:** Presentation, compilation and analysis of data collected from 14 cross-sectional, case-control, observation investigations in psoriasis that focused epidemiological, medical, histopathological, genetical, immunobiological, and therapeutical aspects of patients observed at the University Hospital Clementino Fraga Filho, Federal University of Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), and University Hospital Pedro Ernesto, State University of Rio de Janeiro (HUPE/UERJ). **RESULTS:** Regarding the medical condition, the predominant lesions were plaque and nail lesions. Itching was moderate to severe in more than 70% of the patients. Joint compromise ranged from 17 to 37% of the patients. Munro's abscess was present in 61% of the biopsies. The most frequent groups of alleles were HLA B*57, HLACw*06 and KIR 2DL2. There was no significant difference of TNF- α levels in serum, epidermis and dermis. Pentoxifylline was no better than placebo for the medical condition, histopathology parameters, or in the TNF- α expression. Cyclosporine reduced PASI, joint complaints, and dermal dendrocytes, and normalized the expression of cytokeratines. Methotrexate was well tolerated up to 2 grams of cummulative dosage. **CONCLUSION:** Psoriasis is a complex disease with implications beyond the immunological inflammation of the skin. It involves metabolic, psychic and emotional disorders of a broad genetic variability, in both homogeneous and miscigenated populations, which makes a focused therapy unfeasible.

Descriptors: 1.Psoriasis/diagnosis 2.Psoriasis/physiopathology
3.Psoriasis/genetics 4.Psoriasis/epidemiology 5.Tumor necrosis factors
6.Dapsone/administration & dosage. 7.Pentoxifylline/administration & dosage.
8.Cyclosporine/administration & dosage 9.Methotrexate

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica e recorrente de causa desconhecida, caracterizada por hiperplasia epidérmica e ativação imune inapropriada que atinge a pele e também as articulações. Em média, 2 a 3 % da população mundial são afetados pela doença cutânea e, destes, 20 a 40 % tem comprometimento articular, ainda que haja diferenças na prevalência, dependendo da população estudada (Christophers, 2001).

Durante muitos anos, as alterações epidérmicas exuberantes levaram clínicos e investigadores a orientarem as suas pesquisas e o tratamento da doença para a hiperplasia epidérmica, considerando os queratinócitos a fonte primária das alterações encontradas na psoríase. No entanto, em 1977 demonstrou-se que o infiltrado inflamatório mononuclear precedia o aparecimento das alterações epidérmicas (Braun-Falco 1977).. A seguir, linfócitos T e macrófagos foram identificados como células predominantes no infiltrado dérmico (BJERKE 1978, KROGH 1979). O infiltrado foi imunofenotipado e identificaram-se células dendríticas (DCs), macrófagos e linfócitos T CD4+ e CD8+ (BOS 1983; AUSTIN 1999). Ainda nos anos 80, observou-se que a resolução clínica das lesões de psoríase durante o tratamento com PUVA, era precedida por uma depleção de células T, principalmente na epiderme. (Baker, 1985)

Após publicação da eficácia da ciclosporina no tratamento da psoríase (Mueller e Herman, 1979; Ellis, 1986; Griffiths, 1986), o paradigma desviou-se dos ceratinócitos para os vários tipos de células imunes presentes no infiltrado inflamatório. (Valdimarsson 1986, Bos 1988, Khandke 1991)

Estudos clínicos usando anti-CD4 (Morel, 1992) e a imunotoxina DAB₃₈₉IL-2 mostraram melhora clínica e histológica das lesões de psoríase (Gottlieb, 1995). A DAB₃₈₉IL-2 é uma proteína de fusão que carrega uma potente toxina apenas para células que têm grande afinidade pelo IL-2R (linfócitos), sem ação sobre os ceratinócitos. Finalmente, em 1996 comprovou-se que os linfócitos T iniciam as reações patológicas na pele psoriásica, através da indução de lesões

características clínicas e histológicas de psoríase após transplante de pele são de pacientes com esta doença em camundongos SCID (*severe combined immuno deficient*), com posterior aplicação intradérmica de células mononucleares (primordialmente linfócitos) do sangue periférico (Wrone-Smith 1996). Nesse mesmo modelo animal, foram demonstradas células T que expressavam receptores de células natural killer (células NKT), como o CD94, CD158 e CD161, (Nickoloff et al., 1999; Nickoloff et al., 2000). Recentemente, vários estudos mostraram resposta clínica significativa à terapia com inibidores do TNF-alfa (Chaudhari et al., 2001; Gottlieb et al., 2003; Gottlieb et al., 2004), diminuição do número de células natural killer no sangue periférico de pacientes com psoríase (Cameron et al., 2003) e aumento de células NKT nas lesões de pele de psoríase (Cameron et al., 2002), sugerindo que há alterações na imunidade inata.

A curiosidade pela incidência, prevalência e comportamento das alterações osteoarticulares na psoríase resultou na dissertação de mestrado defendida em 1983, na qual 104 pacientes com psoríase foram estudados sequencialmente, com o objetivo de descrever os dados de frequência, idade, sexo, raça, duração da doença, história familiar, manifestações articulares, relação temporal entre comprometimento cutâneo-articular, achados laboratoriais e radiológicos, fatores relacionados, doenças associadas e manifestações reumatológicas outras correlacionando com os dados da literatura. Neste trabalho as manifestações osteoarticulares foram agrupadas previamente de forma definida como: artralgia, artrite, espondilite, entesite, gota secundária, dentre outras. Os resultados encontrados foram surpreendentes; as alterações articulares inflamatórias (artralgia, artrite, espondilite, gota secundária) foram visto em mais de 36% dos pacientes em confronto com a maioria dos livros textos que as consideravam entre 5 e 7% por cento. Também foram notadas que diferentes manifestações osteoarticulares ocorriam num mesmo paciente, semelhante ao que ocorria com as várias formas de lesões de pele, o que dificultava a estratificação em grupos estanques como quer a classificação de Moll e Wright, em 1973. Diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade apareceram em mais de 20% dos pacientes, enquanto aumento do ácido úrico e lipídios plasmáticos foi visto em aproximadamente 13%. Alterações na migração eletroforética das proteínas foram encontradas em mais de 37% dos pacientes e o aumento das

transaminases esteve presente em 6%. História familiar positiva para psoríase e para diabetes apareceu em 14 e 8% respectivamente. Perceberam-se traços de depressão em pelo menos 90% dos pacientes. Estes achados incentivaram os estudos posteriores dos diferentes aspectos clínicos e histopatológicos da doença, da frequência e prevalência do prurido, da qualidade do infiltrado inflamatório, da expressão das citoqueratinas e dos dendrócitos dérmicos, do fator de necrose tumoral e de ensaios clínicos com algumas propostas terapêuticas.

A inserção de uma linha de pesquisa “Psoríase” dentro da abrangente “Imunopatologia Cutânea” no Programa de Pós-Graduação em Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFRJ, bem como a parceria com o Laboratório de Histocompatibilidade do Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto de Biologia Alcântara Gomes da UERJ e com o Laboratório de Hanseníase da Fiocruz, viabilizaram os vários trabalhos de investigação.

O prurido está presente em mais de 70% dos pacientes (Kaur et al., 1997; Roenigk et al., 1998; Christophers e Mrowietz, 1999), e em alguns casos extremos pode levar à ideação suicida (Gilchrest, 1984; Gupta e Gupta, 1998). A sua frequência e intensidade também foram alvo de estudo. A presença dos mastócitos (MCs) e sua capacidade de produzir, armazenar e liberar diferentes substâncias biologicamente ativas, justifica sua participação nos processos inflamatórios, nos alérgicos, na síntese do colágeno, nas reações imunes, no reparo tecidual, nas neoplasias e na angiogênese. Parecem estar aumentados numericamente nas lesões de psoríase (Nakamura et al., 2003). A revisão dos achados histológicos típicos da psoríase (hiperceratose, paracetose extensa, agranulose ou hipogranulose, acantose regular e ectasia e alongamento dos vasos papilares) encontrados nas lesões pápulo-descamativas ou na borda ativa da lesão em placa. e a análise dos mastócitos do infiltrado inflamatório dérmico mereceram destaque

O papel dos mastócitos (MCs) nas doenças inflamatórias ainda não foi totalmente esclarecido. Sua capacidade de produzir, armazenar e liberar diferentes substâncias biologicamente ativas ,justifica sua participação nos processos alérgicos, na síntese do colágeno, nas reações imunes, no reparo tecidual, nas neoplasias e na angiogênese. Há relatos de seu aumento numérico nas lesões de psoríase, principalmente quando há prurido associado (Nakamura

et al., 2003). A revisão dos achados histológicos das lesões que apresentavam diagnóstico clínico de psoríase e a análise dos mastócitos do infiltrado inflamatório dérmico foram outros objetivos de estudo.

O papel da inflamação tem sido cada vez mais demonstrado na fisiopatogenia da doença e a utilização das técnicas clássicas aliadas às novas técnicas laboratoriais ampliou a compreensão de elementos fundamentais, tanto na revelação dos marcadores de superfície das vias de ativação linfocitária quanto na expressão de citocinas. Há interação das células inflamatórias infiltrantes, como linfócitos T ativados, com as células apresentadoras de antígeno e as células residentes, como queratinócitos, sinoviócitos, fibroblastos e células endoteliais. A comunicação entre elas ocorre através das citocinas, sendo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) uma das mais importantes. Para responder às questões sobre a expressão gênica do TNF- α nas lesões em placas de psoríase, a relação desta expressão com a extensão ou atividade da doença dois estudos foram feitos.

A geração da resposta imune mediada por células T depende do íntimo contato entre estas e as células dendríticas (DCs). O engajamento do receptor de células T (TCR) à molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) nas DCs envia o primeiro sinal que ativa a proliferação das células T e este sinal é antígeno específico. Para sustentar essa ativação, é necessário o engajamento dos receptores CD28 na superfície das células T aos seus ligantes CD80 (B7.1), e CD86 (B7.2) nas DCs (também antígeno específico), conhecido como segundo sinal ou coestimulação. A ciclosporina (CSA), agente imunomodulador que atua na proliferação das células T e apresenta efeito terapêutico satisfatório na psoríase, foi estudada focalizando sua ação nas citoqueratinas, nos dendrócitos dérmicos e nas moléculas co-estimulatórias.

Os antígenos leucocitários humanos (HLA) classes I e II são fundamentais no processo de ativação dos linfócitos T durante a resposta imunogênica celular. A associação de moléculas HLA com a ocorrência da psoríase vulgar está amplamente descrita na literatura. Estudos em populações de etnias variadas mostram frequência aumentada de diferentes especificidades de HLA nos pacientes com psoríase, quando comparados com os grupos controle. Muitas vezes tal frequência é ainda maior nos pacientes com psoríase

de início precoce e com história familiar da doença. As células natural killer (NK) são células efectoras da imunidade inata e possuem na sua superfície receptores tipo-imunoglobulina (KIR) que são específicos para as moléculas HLA classe I. Alguns trabalhos relatam a associação de determinados KIR e alelos HLA-C com o aumento da susceptibilidade à psoríase vulgar e à artrite psoriásica.

Não existem trabalhos publicados com pacientes brasileiros. A miscigenação de caucasóides, negros africanos e índios é a característica principal da população brasileira. Estudar os loci HLA classes I e II e os genes KIR de pacientes brasileiros com psoríase vulgar, com ou sem artrite, por métodos moleculares, contribuiu para prover informações adicionais em relação à susceptibilidade à doença neste grupo de pacientes.

A busca por novas modalidades terapêuticas tem possibilitado maior compreensão da patogênese da psoríase ainda que a etiologia permaneça desconhecida. Admite-se, hoje, que um antígeno, ainda não identificado, deflagre a resposta imunológica celular do tipo Th1, que persistiria cronicamente e manteria o processo da doença. Considerada uma doença universal, a psoríase é mais freqüente em regiões de clima frio, quando comparadas a regiões tropicais, e em certos grupos raciais, o que é explicado pela influência de fatores ambientais e genéticos (Raychaudhuri e Farber, 2001). Nos Estados Unidos, a prevalência foi calculada em 2,2%, (Stern et al., 2004), na Espanha em 1,4% (Ferrandiz et al., 2001) e no Japão, China e Hong Kong em 0,3% (Yip, 1984). A incidência entre os caucasianos europeus variou de 2 a 3% (Christophers, 2001). Não há estudos de prevalência e incidência no Brasil. Os vários levantamentos feitos em diferentes momentos, tanto no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, como no Hospital Universitário Pedro Ernesto, mostraram algumas das características da doença na população do Rio de Janeiro.

Em 1985, Henseler e Christophers descreveram dois tipos de psoríase vulgar, estudando retrospectivamente 2.147 pacientes e pesquisando o antígeno HLA-Cw6 em 112 deles. Em 82 casos, a doença teve início antes dos 40 anos de idade e, em 30, depois dos 40 anos. A forma de início precoce (antes dos 40 anos de idade), ou tipo I, mostrou-se associada à história familiar positiva para psoríase, a recidivas freqüentes e alta freqüência de HLA-Cw6. Na forma de início tardio ou tipo II (após os 40 anos de idade), os membros da família quase nunca

eram afetados e a frequência do HLA-Cw6 foi muito mais baixa (Henseler et al., 1985). Para caracterizar a população do Rio de Janeiro em relação à psoríase de início precoce e tardio, fez-se um levantamento com 449 pacientes com psoríase do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

O tratamento da doença é sempre individualizado e conta com substâncias tópicas, fototerapia e medicações sistêmicas. A investigação sobre novas drogas e novos usos de drogas já conhecidas, com melhor eficácia clínica e menos eventos colaterais, motivou algumas pesquisas.

Vários estudos mostraram que a pentoxifilina tem efeito antiinflamatório e imunorregulador, bloqueando a expressão do TNF- α e alguns observaram (“in vitro”) efeito antiproliferativo nos queratinócitos. Omulek, em 1996, em estudo aberto demonstrou a eficácia clínica da pentoxifilina na psoríase. Outros estudos utilizaram marcadores de hiperproliferação como, por exemplo, as citoqueratinas 6 e 16 como parâmetro do efeito de certas medicações sobre a epiderme psoriásica (Korge *et al.*, 1990; Berth-Jones et al., 1992). Para avaliar a resposta terapêutica da pentoxifilina na atividade da doença, a sua ação sobre as citoqueratinas, sobre os dendrócitos dérmicos e sobre a expressão do TNF- α , foram desenvolvidos três protocolos de pesquisa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Evolução do conhecimento fisiopatológico da psoríase.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a psoríase do ponto de vista clínico e epidemiológico, e sua idade de início, revisando seus achados histopatológicos, com ênfase no prurido, nas alterações articulares, nas doenças associadas e nos mastócitos do infiltrado inflamatório;
2. Avaliar as características genéticas, dando ênfase às frequências HLA e ao gene KIR;
3. Quantificar a expressão do fator de necrose tumoral alfa;
4. Avaliar o efeito terapêutico da dapsona e a repercussão hepática do uso do metotrexato;
5. Avaliar o efeito terapêutico da pentoxifilina na psoríase, utilizando parâmetros clínicos, padrão de citoqueratinas e de dendrócitos dérmicos e a expressão do TNF-alfa;
6. Avaliar a ciclosporina quanto a sua eficácia terapêutica, sua ação nas citoqueratinas, nos dendrócitos dérmicos e nas células CD80 e CD86

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 PSORÍASE

A psoríase é uma doença inflamatória, prevalente, crônica, recorrente, e relacionada à transmissão genética (Elder et al., 1994). Ocorre em aproximadamente 2% da população mundial, mas com prevalência variável conforme a raça e localização geográfica, desde 0,2% em japoneses, 0.97% em países sulamericanos (Kerdel, 1971 apud Christophers e Mrowietz, 1999) a 1,5% no Reino Unido (Gelfand et al., 2005). É mediada pelos linfócitos T e se caracteriza por lesões eritematoescamosas que podem comprometer apenas os joelhos e cotovelos, mas podem também envolver as faces extensoras dos membros, o tronco e o couro cabeludo, comprometendo também as unhas e as articulações. A forma cutânea varia desde a crônica em placas, até a eritrodérmica, passando pela gutata e pustulosa. A artrite pode ser mono, oligo ou poliarticular, aguda ou insidiosa. A tríade formada pela diferenciação epidérmica anormal com hiperproliferação queratinocítica, a inflamação imunológica mediada por linfócitos T e um ambiente genético com herança poligênica promovem as alterações que caracterizam a patogênese da psoríase.

A psoríase afeta igualmente homens e mulheres e pode surgir em qualquer época da vida, principalmente entre os 20 e 30 anos e entre os 50 e 60 anos de idade (11,8% dos pacientes) (van de Kerkhof e Peter, 2003). Portanto, é uma doença com pico de prevalência bimodal, com 75% dos pacientes desenvolvendo-a antes dos 40 anos de idade (Henseler e Christophers, 1985). Farber e Nall (1974) analisaram 5600 pacientes norte-americanos com psoríase e observaram que em 10% deles as primeiras lesões surgiram antes dos 10 anos, em 35% antes dos 20 anos e em 58% antes dos 30 anos de idade (Farber e Nall, 1974). Lomholt (apud Farber e Nall, 1974) sugere que quanto mais cedo a psoríase surgir numa população, mais fortes serão os fatores ambientais que

precipitam a doença. Nas ilhas Faroe, onde as condições climáticas são desfavoráveis, o início da doença foi um dos mais precoces descritos na literatura: a idade média dos pacientes do sexo masculino foi de 13 anos e do sexo feminino, 12 anos. Farber e Nall (1974) mostraram que a história familiar também se correlaciona com a idade de início da doença, já que em 73% dos pacientes com história familiar positiva a doença teve início antes dos 30 anos. Na psoríase tipo 2, ou de início tardio, a associação com o haplótipo é esporádica, a doença tende a ser mais limitada e com evolução mais estável, na maioria dos casos (Bowcock e Krueger, 2005).

A artrite psoriásica ocorre em 5 a 40% dos pacientes com psoríase (Carneiro et al., 1994a, 1994b; Christophers, 2001; Aslanian et al., 2005), e em torno de 80% dos pacientes as lesões de pele surgem antes da artrite. A idade de início da artrite psoriásica é em torno dos 40 anos. Pacientes com formas graves podem manifestar a doença mais precocemente (Roberts et al., 1976). A distribuição entre os sexos é igual, entretanto nos subtipos em que há acometimento das interfalangeanas distais e da coluna vertebral (espondilite e sacroileíte) os homens são mais numerosos. Por outro lado, um quadro semelhante à artrite reumatóide é mais comum no sexo feminino (Zachariae e Zachariae, 1998).

3.1.1 Quadro Clínico

Farber e Nall (1974) enviaram um questionário a 5600 pacientes norte-americanos e obtiveram os seguintes dados: em 36% dos pacientes havia um ou mais membros da família com a doença, incluindo parentes de primeiro, segundo e terceiro graus; as áreas mais acometidas, no início da doença, foram o couro cabeludo, os cotovelos, o tronco e as extremidades inferiores, seguidos das extremidades superiores e dos joelhos, sendo a face o local menos afetado, mas à medida que a doença progredia, outras áreas também apresentavam lesões eritemato-escamosas. A simetria das lesões foi observada na maioria dos pacientes. As unhas das mãos estavam afetadas em 50% dos pacientes e dos pés, em 35%. As depressões cupuliformes (*pitting*) foram as alterações mais

prevalentes, seguido das alterações da cor das unhas. Em 61% dos pacientes a psoríase desapareceu completamente em algum momento e a duração da remissão variou de 1 a 54 anos (Farber e Nall, 1974).

Segundo Farber e Nall (1974), em 80% dos pacientes a doença pareceu melhorar com o sol ou com o tempo quente, enquanto em 89% houve piora no inverno. A influência da gravidez, do trauma físico e do estresse emocional não ficou bem elucidada neste estudo. Sabe-se hoje que tanto o trauma físico, quanto as infecções pelo *Streptococcus pyogenes* e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o estresse emocional e o uso de drogas, tais como: corticoesteróides orais (e às vezes tópicos), antimaláricos, lítio, beta-bloqueadores, alguns antiinflamatórios e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, são fatores desencadeantes e/ou de exacerbação da doença (Christophers e Mrowietz, 2003).

Em 1876, Heinrich Koebner descreveu o surgimento de lesões na pele não-envolvida em pacientes com psoríase como consequência de trauma (sendo chamado de fenômeno isomórfico de Koebner). O período de latência entre o trauma e o surgimento das lesões cutâneas é usualmente de 2-6 semanas (van de Kerkhof, 2003). Pode ser induzido em um indivíduo susceptível utilizando-se uma grande variedade de técnicas experimentais, sendo que todas causam lesão predominantemente epidérmica e inflamação dérmica (Powles et al, 1990). Melski et al. (1983), em um estudo onde foram avaliados 1253 pacientes em tratamento com fotoquimioterapia, observaram que 33% dos pacientes apresentavam o fenômeno de Koebner. O início precoce da psoríase e múltiplas modalidades terapêuticas foram ambos associados de forma independente ao fenômeno de Koebner. Dentre os pacientes, tanto com início da doença antes dos 15 anos, quanto com tratamento prévio com quatro ou mais tipos de terapia, 75% relataram fenômeno de Koebner, comparados com apenas 5% dos pacientes com início após os 30 anos e nenhuma terapia prévia. Os autores sugeriram que o fenômeno de Koebner possa estar relacionado à doença de início precoce e uma maior susceptibilidade para apresentar recaídas.

As indicações mais persuasivas de uma ligação entre estresse e psoríase vêm dos próprios pacientes, uma vez que 37 a 88% deles acreditam que o estresse ou as alterações psicológicas sejam um fator para a manifestação da

sua condição. (Fortune, 2005).

Num estudo que envolveu aproximadamente 6000 pacientes na Noruega, Zachariae et al. (2004) encontraram que 71% dos membros das associações de psoríase e 66% dos pacientes examinados referiram exacerbação da psoríase em épocas de estresse. Os pacientes que se disseram “reagentes a estresse” tinham maior probabilidade de ser do sexo feminino, ter história familiar positiva, maior gravidade da doença, e uma redução maior da qualidade de vida.

Naldi et al. (2001) investigaram 73 pacientes com psoríase gutata aguda encontraram eventos estressantes nos seis meses anteriores ao diagnóstico.

Fortune (2003) observou pacientes submetidos a um protocolo de fotoquimioterapia (PUVA), e os seus resultados sugeriram que os pacientes que foram classificados como “muito preocupados” tinham uma chance muito menor de atingir uma resposta satisfatória que aqueles “pouco preocupados”. Este resultado permaneceu constante mesmo quando gravidade da doença, tipo de pele, sexo, ansiedade, depressão, idade e duração de atividade da doença foram controlados.

O sistema nervoso central exerce controle sobre o sistema imune em situações de estresse através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Há cada vez mais evidências que corroboram a noção de que uma reatividade inapropriada do eixo HHA em sua resposta a um estímulo pode ter um impacto na resposta individual contra doença física e estresse psicológico importante (Richards, 2005) com aumentos nos números de linfócitos T circulantes (CD8+/CD11b+/CD16-) células natural killers e linfócitos T citotóxicos (Maes et al., 1998).

As infecções têm sido reconhecidas em 15 a 76% dos casos como fatores desencadeadores ou de exacerbação da psoríase (Krueger, 1984). O surto de psoríase gutata ocorre entre 1 a 2 semanas após uma infecção estreptocócica aguda. Entre pacientes com psoríase gutata aguda, 56 a 85% têm evidência de doença estreptocócica precedente (Christophers e Mrowietz, 1999).

A proteína M estreptocócica caracteriza-se por repetições de estruturas espiraladas em α -hélice e vários agregados de repetições de seqüências de aminoácidos quase idênticas, e uma extensa homologia de aminoácidos foi relatada entre a proteína M e as queratinas 16 e 17 (Gudjonsson et al., 2003), que

estão muito aumentadas na placa de psoríase (Lago et al., 2007).

Acredita-se que uma reação cruzada entre a proteína M e a queratina epidérmica possa possuir um papel na patogênese da doença, provavelmente ao nível das células T (Naldi et al., 2001; Leung et al., 1995; Telfer et al., 1992).

A infecção pelo HIV também agrava a psoríase, ainda que a frequência da doença não esteja aumentada nos pacientes HIV positivos (van de Kerkhof, 2003). A dermatite psoriasiforme pode ser a primeira manifestação clínica da infecção pelo HIV (Christophers e Mrowietz, 1999).

Várias substâncias foram incriminadas como desencadeadoras de psoríase, em particular lítio, β -bloqueadores, antimaláricos e interferon. A retirada rápida de corticóides pode induzir psoríase pustulosa, assim como surtos de psoríase em placas (Christophers e Mrowietz, 1999). Há relatos esparsos de piora com antiinflamatórios não-esteroidais, mas na maior parte dos pacientes estas drogas possuem um pequeno impacto (van de Kerkhof, 2003).

O consumo aumentado de álcool e uma incidência maior de tabagismo foram associados com psoríase (van de Kerkhof, 2003). Pokolainen et al. (1990) observaram que pacientes do sexo masculino relataram maior ingestão de álcool que os controles, antes e após o início da doença cutânea. Contudo, os mesmos autores realizaram um estudo com pacientes do sexo feminino e não conseguiram demonstrar que o álcool seria um fator de risco, uma vez que as pacientes não relataram uma ingestão superior a dos controles (Poikolainen et al., 1994). Raychaudhuri e Gross (2000), não encontraram correlação entre a gravidade da psoríase (percentual de envolvimento corporal e remissão) e o consumo de álcool.

A psoríase apresenta diferentes manifestações cutâneas, e, em um determinado momento, variantes morfológicas podem coexistir em um indivíduo, mas as características da placa psoriásica se mantêm: eritema, endureção ou espessamento, e descamação (van de Kerkhof e Peter, 2003). As escamas são prateadas ou branco-nacaradas, não-aderidas, dispostas em lâminas superpostas. Lesões papulosas ou eritematoescamosas bem delimitadas distribuídas simetricamente, com seus diâmetros variando de milímetros a vários centímetros, muitas vezes apresentando um anel concêntrico esbranquiçado na ou perto da borda da placa – anel de Woronoff - de formato arredondado ou oval,

encontradas comumente nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região sacra, caracterizam o subtipo mais comum da psoríase - vulgar ou crônica em placas.

As lesões podem apresentar vários aspectos clínicos: numular (lembram moedas), anular (aspecto de anel), girata e figurada (nas quais são produzidos padrões curvilíneos, por involução central), ostrácea (lembrando concha de ostra), folicular (lesões mínimas acompanhando folículos pilossebáceos) e discóide (as placas são sólidas sem involução central).

O acometimento de mais de 90% da superfície corporal configura a psoríase eritrodérmica. É possível sua associação com a presença de manifestações sistêmicas, tais como alterações da termorregulação, da hemodinâmica e desequilíbrios hidroeletrolíticos e metabólicos. Ocorre no curso evolutivo da doença, podendo ser desencadeada por terapias intempestivas, como a suspensão abrupta de corticóides orais. Pode também estar relacionada à infecção pelo HIV.

Ocasionalmente há pústulas macroscópicas, como na psoríase pustulosa generalizada e na psoríase pustulosa localizada. A psoríase pustulosa, na forma localizada, compreende três entidades clínicas: acrodermatite contínua de Hallopeau – lesões nas extremidades dos dedos dos pés e das mãos; forma palmoplantar – acometimento das palmas e plantas que apresentam eritema, descamação e pústulas, geralmente bilateral e simétrica; e, por último, uma forma com lesão única ou poucas lesões com pústulas que, em geral, não evolui para a forma generalizada. Alguns autores consideram esta última forma clínica não como uma psoríase pustulosa e sim uma *psoríase em placas com pústulas*. A forma generalizada é constituída por lesões eritemato-escamosas e pustulosas disseminadas conhecido como psoríase de Von Zumbush. Há acometimento sistêmico com febre e leucocitose. Pode acontecer após suspensão de terapia com corticóides orais, por hipocalcemia ou infecção. Alguns autores incluem nessa forma um tipo de erupção pustulosa generalizada, com manifestações sistêmicas que ocorre durante a gravidez: o impetigo herpetiforme.

Aparecimento súbito de pápulas e pequenas placas redondas disseminadas no tronco e na região proximal das extremidades caracterizam a psoríase gutata. Estes pacientes podem apresentar resolução espontânea após alguns meses ou podem desenvolver psoríase vulgar.

Quando a psoríase afeta as pregas cutâneas, incluindo axilas, virilhas e pescoço, é chamada psoríase flexural ou invertida. Estas lesões são tipicamente eritematosas, brilhantes, sem descamação (Christophers e Mrowietz, 1999).

A atividade da doença pode variar de estágio crônico estacionário para resolução do processo ou para surtos de ativação com numerosas pústulas estéreis (Christophers e Mrowietz, 2003).

O sinal de Auspitz é um achado específico da lesão eritematoescamosa da psoríase. É observado quando as escamas são retiradas mecanicamente com uma cureta (curetagem metódica de Brocq) e se desfazem em fragmentos que lembram o raspar de uma vela (sinal da vela). Sob as escamas há uma fina película que recobre uma base eritematosa – sinal de Duncan-Burkley – característica da doença - e pequenas gotas de sangue (orvalho sanguíneo) são vistas na superfície eritematosa e brilhante da lesão, após a retirada da película (Bechelli e Curban, 1963). O sinal não está presente na psoríase pustulosa nem na invertida. Outra característica semiológica é o fenômeno de Koebner

As alterações ungueais variam de 12% a 82% na literatura (Mallbris et al., 2005; Carneiro et al., 2000): depressões cupuliformes (pitting), onicólise, manchas amareladas (manchas de óleo) e ceratose subungueal. Onicodistrofias extensas e até perda da lâmina ungueal podem ocorrer. Existe associação, de 90-95%, entre artrite psoriática e psoríase ungueal. Jong et al. (1996) encontraram uma associação nítida entre duração das lesões cutâneas e psoríase ungueal. Pode preceder as lesões cutâneas e, em muitos casos, ser a única manifestação da doença. Deve-se sempre afastar a possibilidade de co-infecção por dermatófitos, frizando que estes podem se apresentar de forma clínica semelhante.

Dois estudos retrospectivos realizados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) mostraram dados clínicos e epidemiológicos da população de pacientes com psoríase do hospital. Dos pacientes cadastrados no HUCFF entre 1993 a 1997, 106 tiveram o diagnóstico clínico e histopatológico de psoríase, sendo que 82% tinham comprometimento ungueal, 71% tinham a forma em placas, e em torno de 20% tinham a forma eritrodérmica (Carneiro, 2000). Entre 1998 a 2000, 85 novos pacientes avaliados através de revisão de prontuário tiveram o diagnóstico de psoríase; a forma clínica mais prevalente foi a em placas (42%), seguida da eritrodérmica (33%) e da pustulosa (26%). A forma artropática

foi encontrada em 16,5% dos pacientes. A alta percentagem de pacientes eritrodérmicos ou com psoríase pustulosa refletiu o perfil de pacientes atendidos em hospitais universitários. A frequência abaixo daquela esperada, quando se leva em conta a prevalência da doença e volume mensal de pacientes atendidos no Serviço de Dermatologia, decorre provavelmente destes dados terem sido obtidos através de revisão de prontuários, o que exclui todos os pacientes diagnosticados em outros centros, cujos laudos histopatológicos não constam na base de dados informatizada (Pinheiro et al., 2002).

3.1.1.1 Comprometimento articular

A artrite psoriática se apresenta com os aspectos característicos de inflamação articular, incluindo edema, eritema e calor, em uma ou mais articulações. Moll e Wright (1973) classificaram a artrite psoriásica em cinco subgrupos. A artrite oligoarticular assimétrica é a mais frequente (70%). Em geral, as articulações dos dedos das mãos e dos pés são primeiramente envolvidas, com sinovite da bainha dos tendões dos flexores e artrite dos dedos, levando ao quadro de “dedos em salsicha”. A progressão é lenta. O envolvimento simétrico pode ser difícil de distinguir da artrite reumatóide e ocorre em 15% dos casos, acometendo articulações maiores como os joelhos e tornozelos, os punhos e as metacarpofalangeanas. A artrite das interfalangeanas distais, a artrite mutilante e a forma axial (espondilite e sacroileíte) correspondem a 5% dos casos cada uma. O curso clínico é variável, desde sintomas leves que requerem apenas analgésicos e antiinflamatórios não-hormonais até uma artrite grave incapacitante. Vários padrões de envolvimento axial podem ser identificados. Alguns casos parecem ser indistinguíveis da espondilite anquilosante, com envolvimento simétrico da coluna, incluindo as articulações sacro-ilíacas. Esses pacientes são em geral HLA B27 positivos e queixam-se de dor e rigidez na coluna. Em outro grupo, o envolvimento axial é assimétrico e nem sempre acompanhado de sacroileíte que, quando presente, pode acometer apenas uma articulação. Alguns pacientes têm envolvimento apenas da coluna cervical (Blau e Kaufman, 1987). Cinco por cento dos pacientes evolui com artrite erosiva. O início dos sintomas

articulares é, em geral, insidioso, mas pode ser abrupto, às precedido por trauma articular (Winchester, 2003). Tenossinovites e entesites também fazem parte do quadro de artrite psoriásica e podem ocorrer mesmo na ausência de artrite, o que pode levar à confusão com fibromialgia ou lesão por esforço repetitivo (Christophers e Mrowietz, 1999; Myers, 2006).

Em 75 a 85% dos casos, as lesões de pele precedem a artrite. O início simultâneo ocorre em apenas 10% dos casos. No restante (16%), ela surge antes das lesões cutâneas, causando dificuldades no diagnóstico (Roberts et al., 1976). A artrite psoriásica pode ser vista em todos os tipos de lesões, entretanto há maior frequência e gravidade da artrite nos pacientes com àquelas disseminadas. A incidência varia de 6 a 39% nos diferentes trabalhos (Gelfand, 2005; Myers, 2006).

Carneiro et al (1994) estudaram uma série de 104 pacientes com psoríase cutânea através de avaliação clínica e radiológica, determinando a prevalência das alterações inflamatórias e degenerativas. Concluíram que tipos diferentes de envolvimento osteoarticular foram observados em um mesmo caso, o que dificultou a classificação desses pacientes em um grupo particular de alterações osteoarticulares (Carneiro et al., 1994a). Também analisaram outras variáveis nesse grupo com conclusões relevantes (Carneiro et al., 1994b):

Um outro trabalho publicado em 2005 mostrou o perfil de 106 pacientes acompanhados no ambulatório de dermatologia do HUCFF: a idade média na época do diagnóstico foi de 48 anos, 24% dos pacientes tiveram o diagnóstico de artrite psoriásica, sendo os joelhos (57%) e as pequenas articulações das mãos (56%) e pés (50%) os locais mais acometidos. Em todos os pacientes com artrite observaram-se alterações ungueais. A psoríase pustulosa foi verificada em 41% dos pacientes com artrite e em 9% dos pacientes sem acometimento articular ($p=0,0007$) (Aslanian et al., 2005).

3.1.1.2 Prurido

O prurido é uma queixa freqüente entre os pacientes psoriásicos. Em um estudo realizado com 599 pacientes pelo telefone e através de questionário, o prurido esteve presente em 55% dos entrevistados e foi o fator de impacto psicossocial e de interferência com o dia-dia em comum entre todos os pacientes (Koo, 1996). Gupta et al. (1988) observaram que 55 de 82 (67%) dos pacientes hospitalizados com psoríase se queixavam de prurido moderado ou grave e que muitos com esta queixa são deprimidos. Yosipovitch et al. (2000) examinaram as características do prurido na psoríase utilizando um questionário estruturado (n=101) e o acharam presente em 84% dos pacientes, sendo o calor um fator de agravamento. Os autores consideraram que a alta prevalência e sua intensidade nesta população estudada poderia estar relacionada às altas temperaturas durante todo ano no local onde o estudo foi realizado (Singapura). Curiosamente, 23% destes pacientes relataram que um banho quente aliviava o sintoma.

Em estudo realizado no HUCFF, UFRJ com 61 pacientes, observou-se que 16 (26,23%) não apresentaram prurido, 23 (37,7%) referiram prurido moderado e 22 (36,07%) intenso. Tanto a análise clínica quanto histológica destes pacientes foi muito semelhante. A quantificação histomorfométrica dos mastócitos na derme papilar das lesões revelou um aumento significativo destas células nas amostras de pacientes com prurido ($p=0,003$). Da mesma forma, houve também uma correlação significativa entre o número de mastócitos e a intensidade do prurido (Araújo, 2006).

Nakamura et al. também correlacionaram prurido a um aumento de mastócitos; e, ao nível ultra-estrutural encontraram sinais de ativação dos mesmos (projeções aumentadas e alterações de grânulos específicos). Observaram também uma inervação mais rica na derme superficial e na epiderme quando comparada com a pele sem prurido. Este achado sugere que os pacientes com psoríase pruriginosa seriam mais vulneráveis aos estímulos extrínsecos e intrínsecos após estimulação das fibras C. A inervação cutânea em condições patológicas pode ser afetada por muitos fatores, tais como o grau de desenvolvimento das lesões cutâneas. De fato, existe uma tendência em muitos

pacientes a referirem prurido mais intenso nas lesões novas, e não naquelas totalmente desenvolvidas. Homogeneizados de pele de pacientes com prurido apresentaram níveis mais altos de NGF (“nerve growth factor”), quando comparados com aqueles sem prurido. Este mediador poderia, então, ser responsável pelo aumento da inervação, e sua fonte seriam os próprios queratinócitos hiperproliferativos (Nakamura et al., 2003)

A substância P (SP) é um importante neuropeptídeo liberado pelas fibras nervosas sensitivas em resposta a estímulos endógenos (estresse) e exógenos (lesão) (Farber et al., 1986). A SP está relacionada a múltiplas respostas celulares, como vasodilatação, degranulação de mastócitos, inflamação neurogênica, ativação de macrófagos e neutrófilos, e modulação da liberação de citocinas. Quando aplicada na pele, a SP é capaz de induzir prurido (Barnes et al., 1986). Um aumento das fibras nervosas SP-imunoreativas tem sido observado em certas doenças inflamatórias como a psoríase, a dermatite atópica e o prurigo nodular, motivo pelo qual a SP está implicada na fisiopatologia destas doenças e do prurido (Jarkivallio et al., 2003; Liang et al., 1998).

3.1.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE PSORÍASE E DOENÇAS SISTÊMICAS

Acredita-se que as doenças cardiovasculares (infarto do miocárdio, embolia pulmonar, acidentes cerebrovasculares) ocorram com maior frequência em pacientes com psoríase. Em um estudo em que foram revisados os prontuários de 127.706 pacientes com psoríase leve e 3854 com psoríase grave, os autores encontraram prevalência maior de diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade e tabagismo nos pacientes com psoríase, quando comparados com a população em geral (Neimann, 2006).

Infiltração gordurosa, inflamação periportal e necrose focal, foram observados com maior frequência nas biópsias hepáticas dos pacientes com psoríase antes do início da terapia com metotrexato, quando comparado com os controles (Zachariae e Sogaard, 1973). Nos pacientes com psoríase, a administração crônica deste medicamento está associada com um risco

significativo de dano hepático, enquanto doses similares em pacientes com artrite reumatóide não possuem este potencial hepatotóxico (van de Kerkhof, 2003).

3.1.3 HISTOPATOLOGIA

As lesões de psoríase possuem uma clara correlação entre os aspectos clínicos e os achados histopatológicos.

A epiderme evidencia hiperkeratose, parakeratose, ausência da camada granulosa e acantose regular dos cones com adelgaçamento de sua porção suprapapilar. Esses achados ocorrem devido às alterações na diferenciação e à grande hiperplasia epidérmica, que, na clínica, correspondem à descamação (parakeratose) e às lesões em placas. Na derme, há um infiltrado inflamatório mononuclear perivascular superficial que se estende à epiderme (onde provoca leve espongiose), juntamente com hiperplasia e ectasia vasculares e edema nas papilas dérmicas. Isso explica o eritema e o sangramento provocado pela curetagem de Brocq (Ackerman, 1997; Toussaint e Kamino, 1997; Weedon, 2002). A presença de neutrófilos agregados em meio às células parakeratóticas – microabscessos de Munro – ou nas camadas mais superiores da epiderme (camadas granulosa e espinhosa) – pústula espongiforme de Kogoj - são verdadeiramente diagnósticos de psoríase (Toussaint e Kamino, 1997). As papilas dérmicas tornam-se alongadas com capilares ectasiados e tortuosos, e um infiltrado inflamatório perivascular superficial, composto principalmente por linfócitos é observado.

A epiderme é um tecido auto-regenerativo que possui a função de proteger o organismo. Normalmente prolifera lentamente, entretanto, quando necessário, apresenta rápida redução no tempo do *turnover* celular, como observado na cicatrização das feridas com hiperproliferação queratinocítica. Na psoríase, o ciclo epidérmico tem redução de 8 vezes (36 *versus* 311 horas na pele normal), além do aumento em 2 vezes das células em proliferação (Christophers e Mrowietz, 1999). Assim, o queratinócito da camada basal encurta o período de chegada nas camadas superiores malpighianas de 26 para 4 dias, levando a queratinização incompleta. A atividade queratinocítica exagerada leva a formação

de proteínas marcadoras da queratinização como a involucrina, queratolinina, transglutaminase-1 (Lizuka et al., 2004), além da expressão de outras não detectadas normalmente na epiderme como SKALP/elafin (Nakane et al., 2002) e queratinas 6 e 16 (Leigh et al., 1995; Krenzel et al., 1998). Aliás, o reparo das feridas apesar de ser considerado uma forma de resposta fisiológica, apresenta alguns fenótipos/mediadores inflamatórios muito similares àqueles observados na psoríase, o que poderia explicar, em parte, o fenômeno de Koebner.

A regulação do desenvolvimento e da maturação dos queratinócitos é dependente de fatores positivos e negativos, com o objetivo de manter a homeostase epidérmica. Destacam-se como fatores de estimulação: a família do fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator transformador de crescimento alfa (TGF-alfa) e a anfirregulina (Hashimoto e Yoshikawa, 1992). A análise quantitativa do TGF-alfa demonstrou um aumento de 4 vezes deste na epiderme psoriásica. Outros fatores também relacionados são o fator de crescimento insulina-símile e as interleucinas 1 e 6 (Higashiyama et al., 1991).

A hiperproliferação dos queratinócitos é estimulada pelas citocinas liberadas pelos linfócitos T e pelos próprios queratinócitos (Krueger e Ellis, 2005). Haveria um aparato sinalizador no queratinócito (hiperexcitável), que desencadearia uma resposta exagerada por *stress* interno (neuropeptídios, mediadores inflamatórios, leucócitos) ou por agentes externos (microbianos e traumas) provocando a infiltração de células T inflamatórias, ou a expressão de antígenos que estimulariam as células T de memória (McKenzie e Sabin, 2003). Qin et al e Nickoloff et al propõem que os queratinócitos suprabasais apresentariam um fenótipo de “*death-defying*”, que os tornam resistentes à apoptose e à degeneração maligna pelo aumento da proteína p53 não fosforilada nem acetilada, nas placas psoriásicas, e incapazes de desencadear a apoptose (Qin et al., 2002) e pela expressão da proteína de supressão tumoral p16 (Nickoloff, 2001). Esses dados explicariam por que os pacientes, mesmo submetidos a vários tratamentos com paraefeitos carcinogênicos, como alcatrão, derivados aromáticos, imunossupressores, exposição à radiação ultravioleta, raramente desenvolvem neoplasia cutânea.

A forma gutata ou eruptiva mostra as alterações histológicas vistas em uma lesão precoce e ativa de psoríase, com infiltrado inflamatório intenso e menor

acantose (Toussaint e Kamino, 1997). Na psoríase pustulosa, a lesão histopatológica característica é o equivalente maior da pústula espongiforme de Kogoj (Toussaint e Kamino, 1997; Cuzzi-Maya e Piñeiro-Maceira, 2001).

Cuzzi-Maya e Piñeiro-Maceira (2001) chamam a atenção para o fato de a psoríase eritrodérmica poder ou não ser reconhecida pelo exame histopatológico (Cuzzi-Maya e Piñeiro-Maceira, 2001).

Quando se trata de biópsia de unha acometida com a psoríase, ao lado dos achados histopatológicos clássicos da doença, pode-se encontrar também liquenificação do leito ungueal (Magalhães et al., 2003).

3.1.3.1 Diferenciação e proliferação epidérmicas

Os tecidos epiteliais têm como função proteger o organismo contra danos físicos, químicos e microbiológicos e são essenciais para a sua sobrevivência. A primeira linha de defesa e proteção da pele é formada pela epiderme, que é a sua camada mais superficial, e inclui grande variedade de células especializadas, das quais se destaca como principal o queratinócito.

Para isso, estes apresentam um programa bem definido de diferenciação. Esse processo acontece à medida que migram da camada basal em direção ao extrato córneo. Durante esta migração, proteínas estruturais são sintetizadas, dentre elas citoqueratinas, involucrina, loricrina, filagrina e TG1 – transglutaminase tipo I (Eckert et al., 1997; Toussaint e Kamino, 1997).

Cada célula é composta de um núcleo e um citoplasma. O primeiro carrega a informação genética, enquanto o segundo tem funções metabólicas, sendo local de síntese proteica e fonte geradora de energia. No citoplasma, existem três tipos de componentes: organelas, inclusões e matriz citoplasmática. As organelas podem ser membranosas (membrana celular, mitocôndrias, retículo endoplasmático granular e agranular, aparelho de Golgi, lisossomos, endossomas e perissomas) e não-membranosas (ribossomas, centríolos e filamentos citoplasmáticos) (Lehninger et al., 1995). Os filamentos citoplasmáticos dividem-se em três classes: microfilamentos de actina (6nm), microtúbulos compostos de tubulina (25 nm) e filamentos intermediários (7 a 11nm). Estes constituem o

citoesqueleto das células epiteliais dos vertebrados (Lehninger et al., 1995; Fuchs, 1995).

As citoqueratinas constituem o maior membro da superfamília dos filamentos intermediários, que são o principal componente estrutural dos queratinócitos. São expressas em diferentes grupos, durante várias fases de diferenciação celular. Apresentam diâmetro de 7 a 11nm e são subdivididas de acordo com seu pH em duas famílias: tipo I e tipo II. O primeiro é representado por citoqueratinas ácidas, $pK_i=4.5$ a 5.5 e de número 9 a 20 na epiderme, e Ha1 a Ha4 nos cabelos e unhas. O tipo II engloba citoqueratinas neutro-básicas, $pK_i=5.5$ a 7.5 e de número 1 a 8 na epiderme, e Hb1 a Hb4 nos cabelos e unhas. As citoqueratinas dos humanos se polimerizam como um heterodímero heterogêneo (uma do tipo I e uma do tipo II), o que não acontece nos invertebrados. Aproximadamente 20.000 heterodímeros existem no grupo dos filamentos intermediários. Eles são responsáveis pela força mecânica do queratinócito, sem os quais ele se tornaria frágil e susceptível a ruptura por mínimos traumas físicos (Moll et al., 1982; Fuchs, 1995; Eckert et al., 1997).

As citoqueratinas são marcadores de diferenciação e hiperproliferação da pele, podendo ser identificadas por métodos imunohistoquímicos específicos, com a utilização de anticorpos monoclonais e policlonais. (Cribier e Grosshans, 1993).

As citoqueratinas 1 (CK1) e 2 (CK2) são encontradas na epiderme queratinizada de diversas partes do corpo, no epitélio do canal anal e na exocérvice do útero. A citoqueratina 3 (CK3) está presente na córnea humana. As citoqueratinas 4 (CK4), 5 (CK5) e 6 (CK6) são observadas em diversos epitélios escamosos não-estratificados, por exemplo mucosa da língua, e epitélio de glândulas sudoríparas e mamárias. As citoqueratinas 5 e 6 também são encontradas na epiderme e no folículo piloso (Moll et al.,1982; Schiller, 1982).

As citoqueratinas 7 (CK7) e 8 (CK8) são encontradas em diversos epitélios simples, traquéia e epitélio transicional da bexiga (urotélio). As citoqueratinas 9 (CK9), 10 (CK10) e 11 (CK11) são encontradas apenas na epiderme, sendo a CK9 mais proeminente nas regiões plantares. A citoqueratina 12 (CK12) é observada na córnea humana, e a 13 (CK13) é característica de epitélios escamosos estratificados não-cornificados, como a mucosa da língua e o epitélio do canal anal. As citoqueratinas 14-17 (CK14-17) estão presentes na

epiderme, nos folículos pilosos e em algumas glândulas (Schiller, 1982; Moll et al., 1982).

A citoqueratina 18 (CK18) é similar à CK8; a citoqueratina 19 (CK19) aparece em diversos tecidos epiteliais, sendo mais importante em epitélios simples quando comparados aos estratificados (Moll et al., 1982; Schiller, 1982).

A epiderme normal expressa as citoqueratinas CK5 e CK14 no queratinócito basal e CK1 e CK10 nos suprabasais (Nelson e Sun, 1983; Purkis et al., 1990). Os anticorpos LL001 e LL002 são fortes marcadores para CK14, reagindo intensamente com a camada basal. A CK14, no entanto, não é expressa apenas nas células basais, podendo ser discretamente observada em todas as camadas, do extrato espinhoso até o extrato granuloso, mas não na camada córnea (Purkis et al., 1990).

Weiss et al., em 1984, estudaram as citoqueratinas de diversas doenças: psoríase, ictiose vulgar, dermatite de contato, dermatite atópica, dermatomiosite, ceratose actínica, verruga vulgar, ceratoacantoma, carcinoma verrucoso, doença de Bowen, carcinoma basocelular e carcinoma epidermóide. Notaram que as citoqueratinas CK14 e CK5 estavam presentes em todos os casos estudados, sendo consideradas marcadores permanentes dos queratinócitos.

O anticorpo monoclonal DE-K10 é excelente marcador para citoqueratina 10, corando todas as camadas suprabasais da epiderme (Ivanyi et al., 1989). Nas doenças associadas à proliferação da epiderme, como acontece na psoríase, as citoqueratinas 1 e 10 suprabasais tendem a ser substituídas pelas citoqueratinas de menor peso molecular, especialmente as CK6 e CK16 (Weiss et al., 1984; De Mare et al., 1990). A CK16 não é encontrada na epiderme normal, exceto na bainha externa da raiz do folículo piloso (Leigh et al., 1995). Sua expressão identificada pelo anticorpo LL025 é o mais sensível indicador da diferenciação da psoríase, sendo este o recomendado a ser usado em estudos sobre a doença (Leigh et al., 1995).

O fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor* – EGF) e o fator transformador do crescimento alfa (*transforming growth factor- α* – TGF- α) intensificam a migração e proliferação dos queratinócitos (Barrandon e Green, 1987), enquanto o Interferon- γ (IFN- γ) suprime a proliferação de queratinócitos (Saunders e Jetten, 1994).

3.1.3.2 Dendrócitos Dérmicos

A derme humana é povoada por células heterogêneas, com morfologia dendrítica, que apresentam natureza histogenética mais relacionada a monócitos e macrófagos do que a fibroblastos (Headington, 1986; Cerio et al., 1989), com características histoenzimáticas (esterase+, lisozima+, quimiotripsina+, tripsina+) e imunohistoquímicas (OKM1+, S22+, S100-, OKT6-), diferentes daquelas presentes em fibroblastos e células de Langerhans.

Em 1989, Cerio et al. apresentaram estudo sobre a caracterização das células dendríticas dérmicas marcadas positivamente com anticorpos contra o Fator XIIIa (FXIIIa), uma transglutaminase intracelular envolvida na coagulação sangüínea. Essas células apresentam características funcionais e fenotípicas de uma célula derivada da medula óssea HLA-DR+, diferente das de Langerhans.

Na pele de pacientes com psoríase há aumento de células FXIIIa+ na derme papilar. Estas podem ser induzidas pelo IFN- γ a co-expressar ICAM-I. Na pele inflamada, como na psoríase, elas parecem migrar da derme papilar para a epiderme, junto com linfócitos e outras células inflamatórias, provavelmente em virtude da expressão do ICAM-I (Cerio et al., 1989).

Braverman et al. (1993) apontaram a existência de três diferentes populações de células dendríticas FXIIIa positivas: células FXIIIa+/HLA-DR-, na camada mais interna dos vasos; células FXIIIa+/HLA-DR+ em uma segunda camada adjacente à anterior; e células FXIIIa+/HLA-DR+ ao redor de nervos, ou individualmente distribuídas ao longo dos feixes de colágeno. Nestle et al. (1993) classificaram as células dendríticas dérmicas também em três subtipos: CD1a-CD14-, CD1a+CD14- e CD1a-CD14+.

As células dendríticas dérmicas são células acessórias, produtoras de citocinas, com papel relevante na cadeia imunológica da psoríase. Há aumento na expressão de diversas citocinas, tais como TNF- α e IL-8 nos dendrócitos dérmicos da pele, o que também é verdade quanto à produção de TNF- α *in situ*. Este induz a expressão da molécula ICAM-1 na superfície dos queratinócitos e leva à produção de IL-8, um potente agente quimiotático para neutrófilos e linfócitos. Ele pode induzir também a expressão do fator transformador do

crescimento alfa (TGF- α), que é um potente mitógeno para queratinócitos (Nickoloff et al., 1991; Nestle e Nickoloff, 1994).

Morganroth et al. (1991) realizaram estudos para identificar e quantificar as células proliferativas na derme de pacientes com psoríase. As células T UCHL1+ (CD45RO+) – subtipo de célula T auxiliar reativa ao antígeno de memória (*recall antigen-reactive helper T-cell subset*) – constituíram 36,6% das células dérmicas de proliferação, enquanto células T Leu 18+ (CD45RA+) – subtipo de células T *naive* para antígeno de memória (*recall antigen-reactive naive T-cell subset*) – corresponderam a apenas 8,7%. Os macrófagos corresponderam a 4,5% dessas células. Fibroblastos, miócitos, mastócitos e outros tipos celulares representaram os 3% restantes. As células dendríticas perivasculares dérmicas FXIIIa+ corresponderam a 24,9%, e as células endoteliais Fator VIII+ representaram 23% da população de células proliferativas. Neste mesmo estudo, ao comparar pele com psoríase com a não comprometida, foram observadas $6 \pm 0,7$ células/mm² no primeiro caso e $1,5 \pm 0,5$ células/mm² no segundo ($p < 0,01$).

Os dendrócitos dérmicos concentrados sobre os vasos superficiais apresentam, na reconstrução tridimensional a partir da microscopia eletrônica, abas membranosas (dendritos citoplasmáticos finos e alongados), que se dispõem ao redor da parede dos vasos. Naqueles localizados logo abaixo da epiderme (dendrócitos subepidérmicos), a aba está alinhada paralela à junção dermo-epidérmica. Sua relação com os mastócitos é semelhante à de uma luva e uma bola de *baseball*. Na derme superficial estão rodeando os nervos não hialinizados (Sueki et al., 1995).

A GPIIb α – glicoproteína componente do complexo GPIIb-IX-V, que serve como receptor de membrana de plaquetas, é expressa pelas subpopulações de dendrócitos dérmicos FXIIIa+ e CD34+ na pele humana normal. É regulada positivamente pela degranulação dos mastócitos mediante um mecanismo aparentemente independente do TNF- α (Monteiro et al., 1999). O TNF- α recombinante (rTNF- α) não promoveu alterações citológicas em dendrócitos dérmicos similares àquelas vistas em culturas de mastócitos degranulados, pois as alterações ocorridas quando as células foram expostas às culturas de mastócitos não se reproduziram ao ser adicionado isoladamente o TNF- α .

Especula-se que a aparente habilidade dos mastócitos em facilitar alterações do contorno dos dendrócitos dérmicos possa ser devida a outros produtos do mastócito que não o TNF-alfa, tais como histamina, heparina ou proteinases séricas (Monteiro et al., 2000)

Foi demonstrado o fato de que populações de células marcadas com anticorpo para um polipeptídeo do colágeno XVI, o $\alpha 1$ (XVI), na derme superficial da pele normal, continham células FXIIIa+ ou FXIIIa-, sendo a maior parte FXIIIa+. A co-localização de FXIIIa e $\alpha 1$ (XVI) nas células do tecido conjuntivo *in vivo* e a expressão coordenada de FXIIIa e $\alpha 1$ (XVI) nas células dendríticas diferenciadas dos monócitos CD14+ *in vitro* sugerem que existe uma relação biológica relevante entre a expressão de colágeno tipo XVI e FXIIIa. O FXIIIa é considerado catalisador do *cross-linking* de fibrina e estabilizador do coágulo em sua fase final de formação (Akagi et al., 2002).

Regezi *et al.* (1992) afirmaram que há na submucosa normal pelo menos dois tipos de células dendríticas, o que expressa antígeno celular para células progenitoras humanas (*human progenitor cell antigen* – HPCA ou CD34) e o outro representado pelas células dendríticas FXIIIa+. Narvaez et al., em 1996, também demonstraram a diferença fenotípica entre células CD34+ e as FXIIIa+.

3.1.4 Predisposição genética

Na história familiar é possível constatar que um terço dos pacientes refere algum parente com psoríase, principalmente quando o início ocorre precocemente (Melski e Stern, 1981). Vários estudos reforçam esse conceito pela observação da concordância entre gêmeos monozigóticos (55 a 70%) e dizigóticos (15 a 20%) (Faber e Nall, 1974; Brandrup et al., 1982; Capon et al., 2004), pelo desequilíbrio de certos haplótipos (risco relativo) e maior frequência do polimorfismo do gene promotor do TNF- α na artrite psoriásica (Hohler et al., 1997). O fato de a concordância entre os gêmeos monozigóticos chegar a apenas a 70%, e não a 100%, sugere a participação concomitante de fatores ambientais no desencadeamento da doença (Traupe et al., 1995; Elder et al., 2001). Assim,

traumas cutâneos (fenômeno isomórfico de Koebner) ou psicológicos, infecções bacterianas ou virais, hipocalcemia, alguns medicamentos como lítio, cloroquina, alguns antiinflamatórios não-hormonais, alcoolismo e tabagismo podem ser fatores agravantes ou desencadeantes da doença (Gupta et al., 1997).

A evolução e as formas clínicas diferentes variam conforme o haplótipo do paciente. Assim sendo, os pacientes que possuem expressão do HLA-Cw*0602 desenvolvem com mais frequência a forma gutata, o fenômeno isomórfico de Koebner, o agravamento após infecção estreptocócica e apresentam boa resposta terapêutica à exposição à radiação ultravioleta (Bowcock e Barker, 2003). O alelo HLA-Cw6 está presente em mais de 80% dos casos de psoríase do tipo 1 (Christophers e Mrowietz, 1999; Mallon et al., 1999). Há ainda a associação de psoríase pustulosa, artropática axial e de início precoce com o HLA-B27 (Brewerton et al., 1974; Queiro et al., 2003); forma palmoplantar com o HLA-B13 e B17 (reclassificado em HLA-B57) (Zachariae et al., 1977; Carneiro et al., 2004).

Utilizando a análise genética molecular, através da técnica do genoma *wide-scans*, foram mapeados, até agora, pelo menos 7 *loci* de susceptibilidade para a psoríase, designados PSORS1, PSORS2, PSORS3, PSORS4, PSORS5, PSORS 6 e PSORS7. O maior determinante está dentro da região PSORS1 contido em um bloco de DNA de 200kb do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I, responsável por até 50% da contribuição genética na psoríase (Burden, 2000; Elder et al., 2001; Capon et al., 2002; Capon et al., 2004).

A identificação de múltiplos *loci* indica que a psoríase é uma doença heterogênea geneticamente e que, em alguns casos, um simples gene pode ser suficiente para desencadear a doença. No entanto, na maioria dos pacientes sem história familiar, provavelmente múltiplos genes (herança poligênica) interagem entre si e com diversos fatores para expressar a doença (Bowcock e Krueger, 2005).

O HLA-C há muito tempo tem sido considerado um provável gene de susceptibilidade à psoríase. Apesar da significância e consistência dos trabalhos que mostram a associação, não se sabe se o HLA-Cw6 participa dos processos celulares que levam ao aparecimento da doença. Os autores acham ainda que,

na ausência de dados funcionais, há a possibilidade de que essa associação apenas reflita a proximidade do HLA-C a um gene de susceptibilidade ainda não identificado (Capon et al., 2004).

Além do HLA-C, a região do PSORS1 contém sete outros genes. Destes, os da corneodesmosina (CDSN), que é uma proteína estrutural que participa do processo de adesão e descamação dos queratinócitos, e o “ *α -helix coiled coil rod homolog*” (HCR), que codifica uma proteína altamente polimórfica que está aumentada na psoríase, mostraram-se associados em estudos independentes (Tazi-Ahnini et al., 1999; Asumalahti et al., 2000; Capon et al., 2003; Chang et al., 2004; Ameen et al., 2005). Outros autores consideraram que essas associações podem ser resultantes de um desequilíbrio de ligação com o Cw-6 (Jenish et al., 1999) e outros não conseguiram demonstrá-las (Enerback et al., 2000; Chang et al., 2003).

Segundo Capon et al. (2004), análises haplotípicas envolvendo o HLA-C, o HCR e o gene da CDSN originaram a hipótese de que ambos poderiam contribuir para a susceptibilidade à psoríase. Especularam ainda que outros genes do MHC localizados fora do intervalo PSORS1 também poderiam modificar ou contribuir com a susceptibilidade genética de um indivíduo. Outros trabalhos mostraram que genes localizados próximos ao HLA-C, como o TAP e o MICA (“*major histocompatibility complex (MHC) class I chain-related genes*” = gene relacionado ao MHC classe I) também poderiam estar associados a esse contexto (Choi et al., 2000; Chue-Woo et al., 2003).

Diferentemente do PSORS1, outros loci não relacionados ao MHC foram observados em poucos estudos, com exceção do PSORS2 (17q25) e do PSORS4 (1q), que foram demonstrados também em alguns estudos independentes (Capon et al., 2002). Alguns loci podem ser os únicos dentre uma determinada população na qual eles foram identificados. Isso pode ser particularmente verdade para amostras originárias de populações geneticamente isoladas, como a coorte do sudoeste da Suécia, na qual o intervalo de susceptibilidade PSORS5 foi identificado (Enlund et al., 1999).

3.1.4.1 O sistema HLA

Nos seres humanos, o gene MHC está localizado no braço curto do cromossomo 6, sendo que a beta-microglobulina contida na molécula é codificada por um gene no cromossomo 15. O MHC humano estende-se por aproximadamente 3.500 quilobases (kb). Os genes da classe I, HLA-A, HLA-B e HLA-C estão próximos do telômero do cromossomo 6, enquanto os genes da classe II, HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR, estão mais próximos do centrômero. Várias proteínas envolvidas no processamento de antígenos protéicos e na apresentação de peptídeos às células T são codificadas pelos genes localizados no MHC, tais como o transportador associado ao processamento de antígenos (TAP), os proteassomas e o HLA-DM. Estão também localizados no MHC genes que codificam vários componentes do sistema complemento, citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), linfotoxinas e proteínas de choque térmico (HSP - heat shock proteins). Existem ainda genes e pseudogenes não-polimórficos (HLA-G), alguns com pouca função conhecida no sistema imunológico (HLA-H) e outros com função desconhecida (Campbell e Townsdale, 1993).

As moléculas do MHC classe I são expressas constitutivamente em quase todas as células nucleadas, enquanto as de classe II são, em geral, encontradas somente nas células dendríticas, linfócitos B, macrófagos e em alguns outros tipos celulares. Esse padrão de expressão do MHC pode ser explicado pelas próprias funções de apresentação e reconhecimento de antígenos de que participam (Klein e Sato, 2000).

Os linfócitos T CD8⁺ eliminam células infectadas por microrganismos intracelulares, como os vírus. Como estes podem infectar praticamente qualquer célula nucleada, os ligantes que as células T CD8⁺ reconhecem precisam ser exibidos por todas as células nucleadas. Por outro lado, a função dos linfócitos T CD4⁺ restritos à classe II requer que eles reconheçam antígenos apresentados por um número mais limitado de tipos celulares. As células T CD4⁺ reconhecem antígenos que são apresentados a elas pelas células dendríticas nos órgãos linfóides periféricos. Ativadas, estimulam os linfócitos B para que eles produzam

anticorpos e macrófagos e eliminem microrganismos extracelulares que foram fagocitados (Abbas e Lichtman, 2005).

As células natural killer (NK) são efectoras da imunidade inata e possuem na sua superfície receptores tipo-imunoglobulina (KIR) que são específicos para as moléculas HLA classe I. Alguns dados sugerem que a doença pode ser modificada por interações específicas do KIR com seu ligante, que podem gerar respostas estimulatórias ou inibitórias, mais do que a própria capacidade de resposta das células NK ou T. As associações de diferentes combinações HLA-KIR, envolvendo tanto KIR inibitórios quanto de ativação, têm sido descritas. Alguns trabalhos relatam a associação de determinados KIR e HLA com o prognóstico de diversas doenças, bem como a relação do KIR com alelos HLA-C e o aumento da susceptibilidade à psoríase vulgar e à artrite psoriásica (Bachelez, 2005).

3.1.4.2 *Psoríase e HLA*

Na década de 70, ocorreram as primeiras associações entre os antígenos HLA e a psoríase. Consistiam de estudos populacionais em pacientes caucasianos (Russell et al. 1972; White et al. 1972; Svejgaard et al. 1973; Seignalet et al. 1974; Svejgaard et al. 1974) e não-caucasianos com psoríase vulgar (Tsuji et al. 1976). Naquela época, a tipagem sorológica era o único método disponível e os antígenos HLA B17, HLA B13 e HLA-Cw6 mostraram-se associados com a psoríase vulgar nas populações caucasianas, principalmente na doença de início precoce (Woodrow et al. 1975; Karvonen 1975; Brenner et al. 1978; Gunn et al. 1979). Os antígenos da classe II também foram estudados, e uma frequência aumentada de HLA DR-7 foi associada à psoríase na época. (Tsuji et al. 1979). Nos anos seguintes, a frequência aumentada de HLA B13, HLA B17, HLA Cw6 e HLA DR7 foi confirmada em diferentes estudos por métodos sorológicos (Murray et al. 1980; Raffoux et al. 1980; Tiilikainen et al. 1980; Turowski et al. 1980; Turowski et al. 1981; Laurentaci et al. 1982; Tiwari et al. 1982; Beaulieu AD et al. 1983).

Em 1985, Henseler et al. descreveram dois tipos de psoríase vulgar

(Henseler et al. 1985) e estudaram o antígeno HLA Cw6 nestes. A forma de início precoce (antes dos 40 anos de idade), ou tipo I, mostrou-se associada com história familiar positiva para psoríase, recidivas freqüentes e altamente associada com o HLA-Cw6. Na forma de início tardio ou tipo II, (após os 40 anos de idade), os membros da família quase nunca eram afetados e a freqüência do HLA-Cw6 foi muito mais baixa.

Schmitt-Egenolf et al. (1993) relataram pela primeira vez a associação de alelos HLA classe II com a psoríase do tipo I por métodos moleculares. Encontraram o haplótipo extendido HLA-DRB1*0701/2, -DQA1*0201, -DQB1*0303 exclusivamente em pacientes alemães com psoríase do tipo I. Depois disso, muitas descobertas foram feitas, inclusive descrições de haplótipos específicos relacionados com a psoríase. Shiou-Hwa et al. (1998) demonstraram, em seu estudo, que a freqüência de DRB1*0701 esteve aumentada na psoríase nos tipos I e II. Já o HLA-DRB1*1401 esteve significativamente aumentado apenas nos pacientes com o tipo I. Houve também uma associação positiva com os haplótipos DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0201 e DRB1*1401-DQA1*0101-DQB1*0503 e uma associação negativa com DRB1*1101-DQA1*0501-DQB1*0301. Tai-Gyu et al. (2000) observaram que dois haplótipos: HLA-A30-B13-Cw*0602-DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02-DPB1*17-01 e HLA-A1-B37-Cw*0602-DRB1*10-DQA1*01-DQB1*05 estiveram associados com a psoríase em coreanos. O haplótipo HLA-A33-B44-Cw*1401-DRB1*13-DQA1*01-DQB1*06 esteve negativamente associado. Os autores também concluíram que o haplótipo HLA-A30-B13-Cw*0602-DRB1*07-DQA1*02-DQB1*02 poderia ser um marcador genético mais eficaz em mulheres, particularmente naquelas com psoríase tipo I.

3.1.4.3 Artrite psoriática e HLA

Em 1974, Karvonen et al. demonstraram uma freqüência aumentada de HLA-B17 em 34 pacientes com psoríase vulgar e artrite em relação ao grupo controle. No mesmo ano, Zachariae et al. (1974) encontraram em pacientes com artrite periférica e sacroileíte maior prevalência dos antígenos HLA-B13 e HLA-B27. Marcusson et al. (1975) também encontraram maior prevalência de HLA-B27

entre os pacientes com artrite psoriásica, assim como Karvonen (1975) e Lambert et al. (1976), que descreveram essa associação principalmente em pacientes com acometimento axial. Roux et al. (1977) estudaram 90 pacientes com artrite periférica e 18 com comprometimento central. Nestes, encontraram maior frequência de HLA-B27, enquanto naqueles, a associação com o HLA foi semelhante a dos pacientes com psoríase vulgar sem artrite. O HLA-B27 também foi estatisticamente significativo em 40 pacientes com artrite periférica (das articulações interfalangeanas distais), e naqueles pacientes com comprometimento axial para Eastmond et al. (1977), enquanto Espinoza et al. (1978) descreveram maior frequência de HLA-B38 em pacientes com artrite psoriásica periférica.

Em 1980, Murray et al. publicaram um trabalho mostrando o aumento da frequência de HLA-A26, -B38, -Cw6, -DR4 e -DR7 nos pacientes com artrite psoriásica. Alguns trabalhos de meados dos anos 80 confirmaram os achados anteriores, mostrando a maior prevalência de HLA-B27 e -DR7 (Armstrong et al., 1983; McHugh et al., 1987), enquanto outros descreveram loci diferentes, como o HLA-B57, -B39, -Cw6 e -Cw7, associados à artrite psoriásica (Beaulieu et al., 1983). Crivellato e Zacchi, 1986, demonstraram a associação entre HLA-B16 e envolvimento axial em pacientes italianos.

Em 1990, Lopez-Larrea et al. estudaram 104 pacientes espanhóis com artrite psoriásica e demonstraram um aumento de HLA-B17, -B27, -B16 e -Cw6 (Lopez-Larrea et al., 1990). Suarez-Almazor e Russel (1990) mostraram que a sacroileíte na psoríase pode estar associada à presença de artrite periférica e/ou à presença de HLA-B27. No mesmo ano, Sakkas et al. estudaram por southern blot os alelos HLA classe II e os genes de receptor de células T de pacientes com artrite psoriásica. Eles denominaram de “subtipo” de DR7, o DR7a, que estava aumentado em pacientes com artrite psoriásica (Sakkas et al., 1990). Um grupo francês analisou o HLA-B de 193 pacientes com artropatia psoriásica e comparou-os com 2706 indivíduos saudáveis, mostrando uma associação com HLA-B27, -B17 e -B16 sem, entretanto, haver correlação destes antígenos com a topografia do acometimento articular (Fournie et al., 1991). O HLA-A*0207 foi associado à artrite psoriásica em pacientes japoneses (Muto et al., 1996). Gladman et al. (1999) demonstraram a associação do HLA-Cw*0602 com a artrite psoriásica.

Quatro trabalhos empregando métodos moleculares foram publicados pelo mesmo grupo espanhol, e demonstraram diferentes aspectos dos genes associados à artrite psoriásica. O primeiro estudou os alelos de HLA-B, -Cw e -DR, e o polimorfismo dos genes de TNF e do MICA de 52 pacientes judeus com artrite psoriásica e comparou-os com 73 controles pareados. As freqüências de HLA-B*5701, -B*3801, -B*39, -B*27, -Cw*0602, -Cw*07, -DRB1*0402 e -DRB1*0701 não estiveram aumentadas nos pacientes com artrite psoriásica. O MICA-A9 esteve presente em maior freqüência nos pacientes estudados, entretanto estava em desequilíbrio de ligação com os alelos HLA-B*5701 e -B*3801, descritos por serem associados à artrite psoriásica em caucasianos (Gonzalez et al., 2001). No ano seguinte, um novo trabalho mostrou que, nos pacientes espanhóis estudados, houve uma diversidade maior de alelos HLA-B*27 quando comparados a outros grupos de caucasianos. Foram identificados 6 alelos: HLA-B*2705, 2702, 2703, 2713, 2707 e 2708, sendo os dois últimos mais freqüentes em pacientes com artrite psoriásica (Gonzalez et al., 2002). Em 2003, publicaram um trabalho com 74 pacientes psoríase com artrite, 95 pacientes com psoríase sem artrite e 104 controles, mostrando a associação com HLA-Cw*0602 nos dois grupos de pacientes, porém em desequilíbrio de ligação com o alelo microsatélite 384, conseqüentemente tornando difícil dizer qual marcador está primariamente associado com a doença. Foi encontrada uma região telomérica ao HLA-C (entre o HLA-C e o OTF3) de 100 kb que poderia estar ligada à susceptibilidade à psoríase vulgar e à artrite psoriásica (Martinez-Borra et al., 2003). O quarto trabalho consistiu em um estudo sobre os antígenos HLA-DR, HLA-B27 e alelos HLA-Cw (por PCR-SSO) em 120 pacientes com artrite psoriásica e 170 controles. O HLA-DR7 mostrou associação com oligoartrite, enquanto o HLA-DR8, com a poliartrite e o HLA-B27, com a espondilite (Queiro-Silva et al., 2004).

3.1.4.4 Os receptores tipo-imunoglobulina de células natural killer (KIR)

As moléculas do HLA classe I, HLA-A, HLA-B e HLA-C são expressas na superfície da maior parte das células do corpo humano e são reconhecidas por

dois tipos de linfócitos citotóxicos: as células T citotóxicas e as células natural killer (NK). As células NK humanas expressam duas classes de receptores estruturalmente distintas: os receptores tipo-imunoglobulina de células natural killer (KIR) e os receptores tipo lectina (Rajalingam, 2002).

Os primeiros KIR a serem descobertos foram os receptores inibitórios. Na nomenclatura inicialmente usada, o acrônimo KIR correspondia a “killer-cell inhibitory receptor” (receptor inibitório de células natural killer), como sugerido por Long et al. em 1997. Com o entendimento de que esta família de moléculas incluía receptores inibitórios e também ativatórios, o termo KIR passou a ser a abreviatura para “killer-cell immunoglobulin-like receptor” (receptor tipo-imunoglobulina de células natural killer) (Marsh et al., 2002), nomenclatura amplamente utilizada nos dias atuais.

A família dos genes KIR está localizada no cromossomo 19q13.4 (Suto et al., 1998), e codifica receptores inibitórios e de ativação que são expressos por células NK e subtipos de células T $\gamma\delta^+$ e de células T $\alpha\beta^+$ de memória e efectoras. Os KIR contêm 2 ou 3 domínios tipo imunoglobulina com regiões citoplasmáticas longas (2DL, 3DL) ou curtas (2DS, 3DS) (André et al., 2001). Os receptores longos contêm 1 ou 2 motivos inibitórios do receptor de tirosina (ITIMs) em suas caudas citoplasmáticas, que contribuem para a sinalização inibitória. Receptores curtos não possuem os motivos inibitórios, mas têm um resíduo de lisina no seu domínio transmembrana, que é um mediador da associação com o DAP12. O DAP12 contém um motivo de ativação baseado no imunorreceptor de tirosina (ITAM) e transduz sinais de ativação (Lanier et al., 1998).

Os receptores KIR são específicos para as moléculas HLA classe I, sendo que alguns KIR têm ligantes MHC classe I bem definidos. As moléculas HLA-C do grupo 1 ou C1 compreendem as especificidades HLA-Cw1, 3, 7, 8, 12, 13, 14, 1507, 1601 e são caracterizadas por apresentarem na posição 77 o aminoácido serina, e na posição 80 a asparagina (Ser77/Asn80). Estas moléculas são ligantes para KIR2DL2, KIR2DL3 e KIR2DS2. As moléculas HLA-C do grupo 2 (HLA-Cw2, 4, 5, 6, 707, 12042, 15, 1602, 17) possuem Asn77/Lys80 e são reconhecidas por KIR2DL1 e KIR2DS1 (Borrego et al., 2002).

Com base no conteúdo genético, os haplótipos KIR podem ser divididos em dois grandes grupos. O grupo haplotípico “A” consiste em torno de 7 genes

funcionais. Eles incluem genes KIR inibitórios e têm um ou dois genes de ativação (KIR2DS2 e/ou KIR2DS4). O grupo “B” contém de 9 a 12 genes. É marcado pela presença do gene KIR2DL5 e a maior parte dos genes do haplótipo “B” são ativatórios. O grupo “B” pode não ter genes inibitórios para algumas especificidades HLA (Rajalingam, 2002).

Os genes KIR são polimórficos (Steffens et al., 1998). As diferenças alélicas nos genes KIR estão espalhadas por toda a região decodificante, diferentemente dos genes HLA, onde as substituições estão primariamente concentradas na região que codifica a fenda de ligação dos peptídeos. As células NK de um indivíduo expressam diferentes números e combinações de KIR e de receptores do tipo lectina, o que contribui para uma maior complexidade no repertório de receptores de células NK. Estas células podem expressar 2 a 9 receptores KIR, com pelo menos um receptor inibitório para o HLA classe I (Rajalingam, 2002).

A razão para a diversidade dos KIR e a contribuição individual destes na sinalização para as células NK e para os linfócitos T ainda não é completamente entendida, mas estudos genéticos recentes correlacionam as combinações de genes de KIR e HLA com o prognóstico de diversas doenças (Rajagopalan e Long, 2005). A influência das interações KIR-HLA no curso de infecções virais como pelo vírus C da hepatite (Khakoo et al., 2004), pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Martin et al., 2002a) e pelo papilomavirus humano (HPV) (Carrington et al., 2005) já foram descritas. Combinações dos genes de KIR-HLA que parecem favorecer a inibição de células NK têm sido associadas com a pré-eclampsia (Hiby et al., 2004), enquanto as que parecem favorecer a ativação dessas células podem ter sido selecionadas para melhorar a resistência aos vírus e a doenças malignas (Naumova et al., 2005), apesar do risco associado para se desenvolver autoimunidade. Alguns dados sugerem que a doença pode ser modificada por interações específicas do KIR com seu ligante, mais do que a capacidade de resposta das células NK ou T. Associações com diferentes combinações de HLA-KIR, envolvendo tanto KIR inibitórios quanto de ativação, têm sido descritas.

A susceptibilidade a doenças auto-imunes pode estar ligada a algumas combinações de HLA e KIR. O KIR2DS2 combinado com o HLA-C1, na ausência

de HLA-C2 e HLA-Bw4, está associado com susceptibilidade aumentada ao diabetes tipo 1 (van der Silk et al., 2003). Alguns trabalhos relatam associação de determinados KIR e alelos HLA-C com o aumento da susceptibilidade à psoríase vulgar (Luszczek et al., 2004; Suzuki et al., 2004) e à artrite psoriásica (Martin et al., 2002b; Nelson et al., 2004; Williams et al., 2005).

Psoríase vulgar, artrite psoriásica e KIR

Luszczek et al. (2004) estudaram 116 pacientes poloneses com psoríase vulgar e 123 controles sadios. O HLA-C e o KIR2D foram analisados por PCR-SSP. O HLA-Cw*06 esteve presente em 77% dos pacientes e em 17% dos controles ($p < 0,00013$). A frequência do gene ativatório KIR2DS1 foi significativamente maior nos pacientes ($p < 0,00009$), enquanto o gene de inibição KIR2DL1 esteve presente na maior parte dos pacientes e dos controles. Os autores concluíram que indivíduos possuindo os genes HLA-Cw*06 e KIR2DS1 são mais susceptíveis à psoríase do que aqueles possuindo apenas um ou nenhum deles.

Noventa e seis pacientes com psoríase vulgar e 50 controles japoneses foram avaliados quanto à presença dos genes KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DL4, KIR2DL5, KIR3DL1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5 e KIR3DS1 (Suzuki et al., 2004). Os genes KIR2DS1 e KIR2DL5 estiveram significativamente aumentados nos pacientes com psoríase, bem como o haplótipo B dos genes KIR ($p < 0,05$).

Em relação à artrite psoriásica, foram publicados três trabalhos avaliando a associação com os genes KIR. O primeiro, publicado em 2002, estudou 366 pacientes com artrite psoriásica e 299 controles no Canadá (Martin et al., 2002b). O HLA-Cw*0602 ($p = 0,0005$) e o HLA-B*27 ($p = 0,0002$) foram mais comuns nos pacientes com psoríase. O KIR2DS1 esteve mais presente no grupo da artrite do que no grupo controle, e representou o gene com maior diferença entre os dois grupos ($p = 0,004$). Entretanto, a análise multivariada mostrou que a frequência de indivíduos positivos para o KIR2DS1 e para o ligante do KIR inibitório correspondente (KIR2DL1) foi semelhante nos dois grupos, enquanto indivíduos KIR2DS1 positivos, porém sem o ligante do KIR inibitório, têm maior susceptibilidade à artrite psoriásica ($p = 0,000001$). O mesmo aconteceu nos pacientes KIR2DS2 positivos, em relação à presença do ligante para o KIR

inibitório correspondente, neste caso o KIR2DL2/3.

Em 2004, o mesmo grupo (Nelson et al., 2004) publicou um estudo usando a mesma casuística anterior, porém considerando a presença não apenas de ligantes para os KIR inibitórios correspondentes, mas sim de ligantes de KIR inibitórios, já que qualquer combinação de KIR inibitório com o ligante HLA pode levar a um estado de inibição. Observaram que indivíduos homozigotos para um grupo-Cw (1 ou 2) e positivos para KIR2DS1 e/ou KIR2DS2 eram os mais susceptíveis a desenvolver a doença. O novo modelo propõe que a susceptibilidade para desenvolver a artrite psoriásica aumenta na medida em que o genótipo KIR confere um maior perfil de ativação, em detrimento do de inibição.

Williams et al. (2005) estudaram 75 pacientes com artrite psoriásica e 90 controles caucasianos e encontraram um aumento da frequência de KIR2DS1 no grupo de pacientes em comparação com os controles ($p = 0,023$).

3.1.5 Imunopatogenia

A psoríase sempre foi vista como uma doença resultante da proliferação exagerada e da diferenciação anormal dos queratinócitos, porém, nos últimos anos, passou a ser entendida como doença inflamatória mediada por células T (Bowcock e Krueger, 2005), com participação da imunidade inata (Gaspari, 2006), sendo caracterizada como uma doença de resposta imune tipo 1 (Th1 e Tc1) - como o diabetes mellitus e a esclerose múltipla (Lowes, 2004), com predominância de células T CD8+ na epiderme e células T CD4+ na derme, e com produção de citocinas do tipo 1, como o interferon-gama (IFN- γ), a interleucina 2 (IL-2) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (Austin et al., 1999).

Os estudos clínicos que mostraram uma melhor resposta terapêutica com drogas inibidoras da ação das células T, como a ciclosporina (Ellis et al., 1986; Baker et al., 1987; Tigalonowa et al., 1989; Lago et al., 2007), o FK506 (Jegasothy et al., 1992), os anticorpos monoclonais anti-CD3 (Weinshenker et al., 1989) ou anti-CD4 (Prinz et al., 1991) e a proteína de fusão interleucina 2-toxina diftérica (Gottlieb et al., 1995) corroboraram para confirmar a importância das células T na manutenção da atividade da doença.

A hiperplasia dos queratinócitos e as alterações na sua diferenciação podem ser a consequência da atividade imune anormal, na qual as células circulantes do sistema imune, uma vez alojadas na pele, induzem secundariamente a proliferação dos queratinócitos e das células endoteliais. No entanto, é possível que um defeito primário dos queratinócitos contribua para a formação da placa psoriásica após a ativação do sistema imune. Em grande parte dos pacientes com psoríase foi demonstrada, por exemplo, a presença de queratinócitos HLA-DR+ (*human leukocyte antigen*) nas placas, em intensa atividade inflamatória, mas não na pele clinicamente normal (Terui, 1987; Trombetta e Mellman, 2004).

Enxertos de pele normal de pacientes com psoríase em camundongos com imunodeficiência combinada grave (severe combined immunodeficiency = SCID), que não possuem células T ou B, evoluíram com lesões compatíveis com psoríase após a injeção direta de imunócitos do doador (Wrone-Smith e Nickoloff, 1996). Nesse mesmo modelo animal, foram demonstradas células T que expressavam receptores de células NK (células NKT), como o CD94, CD158 e CD161, nos enxertos de pele não acometida de pacientes com psoríase (Nickoloff et al., 1999; Nickoloff et al., 2000). Em camundongos AGR129, que não possuem células T ou B, e são deficientes em receptores para o interferon, a proliferação de células T e de células dendríticas residentes do próprio enxerto levou ao aparecimento das lesões que puderam ser evitadas pela administração de anticorpos específicos anti-CD3 (muromonab) e por antagonistas do $TNF\alpha$ (Boyman et al., 2004).

A imunidade inata é a primeira linha de defesa contra as infecções. Ela é rapidamente ativada por microrganismos antes do desenvolvimento da resposta imunológica adquirida e consiste em barreiras epiteliais, células circulantes (células NK, neutrófilos e fagócitos mononucleares) e proteínas que reconhecem microrganismos ou substâncias produzidas durante as infecções.

As barreiras epiteliais são a pele e as superfícies mucosas dos tratos respiratório e gastrointestinal. Linfócitos T intra-epiteliais presentes na epiderme e nos epitélios das mucosas, apresentam receptores antigênicos como outras células T, sendo que alguns linfócitos T intra-epiteliais reconhecem antígenos glicolipídicos de microorganismos, os quais são exibidos ligados a moléculas CD1

expressas em certos epitélios. Algumas células T restritas ao CD1 pertencem à subpopulação celular NK-T. Assim, a natureza incomum dos receptores e dos antígenos que eles reconhecem coloca os linfócitos T intraepiteliais em uma categoria especial de células T que está mais afeita às células efetoras da imunidade inata do que às células da imunidade adaptativa (Abbas e Lichtman, 2005). Na psoríase, a ligação dos receptores das células NK-T com a molécula CD1d, que é altamente expressa pelos queratinócitos, leva à produção de IFN- γ (Bonish et al., 2000; Gilhar et al., 2002). O IFN- γ é uma citocina estimuladora da proliferação dos queratinócitos (Bos et al., 2005).

Os queratinócitos também são constituintes da barreira epitelial e o aumento do seu número (basais e suprabasais) (Bata-Csorgo et al., 1993; McKay e Leigh, 1995) na resistência à apoptose (Wrone-Smith et al., 1997), como padrão exagerado de resposta (Nickoloff et al., 2000a), tem sido considerado responsável pelo aumento do “*turnover*” epidérmico na psoríase. Os queratinócitos funcionam ainda como células pró-inflamatórias e produzem citocinas como: TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8.

As células NK-T representam uma linhagem diferente da célula T CD3+ que possuem dois tipos de receptores de células NK: lectina ou imunoglobulina. Seus marcadores de superfície são CD2, CD16, CD56, CD57, CD94, CD158 e CD161 (Lanier, 1998) e têm repertório restrito de receptores de células T; são ativadas pelo reconhecimento de um antígeno glicolipídico apresentado por moléculas CD1d, podendo ser CD4+ ou CD4- e CD8- (duplamente negativas) e fazem parte do sistema imunológico inato (Cerwenka e Lanier, 2001); destroem as células infectadas e as células que perderam a expressão de moléculas MHC da classe I; secretam citocinas, principalmente IFN- γ , e desempenham vários papéis importantes na defesa contra os microrganismos intracelulares. Também reconhecem células infectadas por vírus e, pela ação de perforinas e granzimas, induzem a apoptose das células alvo. Além disso, o IFN- γ secretado pelas células NK estimula os macrófagos a destruírem os microrganismos fagocitados.

Os fagócitos, incluindo os neutrófilos e os macrófagos, são células cujas funções primárias são identificar, ingerir e destruir microrganismos. Eles expressam receptores de superfície (receptores de manose, receptores “*scavenger*” e receptores para opsoninas) que reconhecem microrganismos no

sangue e nos tecidos e estimulam a fagocitose e a morte dos microrganismos. Outros receptores de fagócitos, tais como os receptores semelhantes ao Toll e os receptores acoplados à proteína G, apesar de ativá-los, não participam diretamente da ingestão de microrganismos (Abbas e Lichtman, 2005).

Além das barreiras epiteliais e das células circulantes, fazem parte da imunidade inata o sistema do complemento, as proteínas circulantes (lectina de ligação à manose, proteína C-reativa) e as citocinas (IFN-alfa, beta e gama, TNF, IL-1, IL-12, IL-15, IL-10, IL-6).

Trabalhos recentes têm chamado a atenção para a importância das citocinas IFN-gama, IL-2 e IL-18, que se correlacionariam diretamente com a gravidade clínica e a atividade da doença (Ozer et al, 2005). Li et al, em 2007, e Zheng et al, também em 2007, destacam o papel relevante das citocinas geradas pelo linfócito *helper* Th17 (IL-6, IL-17, IL-22 e IL-23) neste contexto.

O TNF-alfa é uma citocina predominantemente pró-inflamatória e constitui-se um dos principais mediadores do desenvolvimento da resposta imunológica inata (Bos et al., 2005). Encontra-se aumentado nas lesões de pacientes com psoríase e na sinóvia dos pacientes com artrite psoriásica (Bonifati et al., 1994; Ritchlin et al., 1998), porém sua fonte exata ainda permanece indeterminada. Ele pode ser produzido a partir de uma combinação de diferentes células presentes na lesão, incluindo queratinócitos, células dendríticas, células T, neutrófilos, monócitos, macrófagos e células NK-T (Schottelius et al., 2004). O TNF-alfa pode promover o surgimento da psoríase através do aumento da proliferação de queratinócitos e do estímulo da produção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T e macrófagos; de quimiocinas pelos macrófagos e de moléculas de adesão pelas células vasculares endoteliais (Goffe e Cather, 2003). Vários estudos mostraram resposta clínica significativa à terapia com inibidores do TNF-alfa (Chaudhari et al., 2001; Gottlieb et al., 2003; Gottlieb et al., 2004) e fisiológica, com a diminuição do número de células natural killer no sangue periférico de pacientes com psoríase (Cameron et al., 2003) e o aumento de células NKT nas lesões de pele (Cameron et al., 2002), sugerindo modificações na imunidade inata.

A citocina IL-12, derivada de macrófagos, por sua vez, é um potente indutor da produção de IFN- γ pelas células NK e da atividade citolítica. A ativação

da célula NK é regulada por sinais gerados a partir de receptores de ativação e de inibição. Os IFN tipo I, IFN- α e IFN- β , também ativam o potencial citolítico das células NK, talvez por aumentarem a expressão de receptores de IL-12 (Cerwenka e Lanier, 2001).

A resposta imunológica inata funciona como o sinal de alerta para o sistema adaptativo montar uma resposta protetora para o hospedeiro. Moléculas produzidas durante as reações da imunidade inata funcionam como segundo sinal para a ativação linfocitária, como os co-estimuladores, as citocinas e os produtos de degradação do complemento. Os co-estimuladores são proteínas de membrana expressas em células apresentadoras de antígenos, sendo o B7-1 (CD80) e o B7-2 (CD86) co-estimuladores para as células T.

A ativação das células T é um processo em cascata, que requer a estimulação dos receptores de células T e de vários sinais acessórios gerados por receptores de superfície celular. Esta seqüência de ativação pode ser dividida em estimulação primária, coestimulação e estimulação mitótica. A interação inicial que deflagra a ativação das células T é o reconhecimento do peptídeo antigênico que está ligado ao MHC classe I (típico para antígenos intracelulares) ou ao MHC classe II (típico para peptídeos extracelulares) nas células apresentadoras de antígenos. Os peptídeos antigênicos apresentados junto com as moléculas MHC classe I são reconhecidos por um complexo do receptor de células T (*T cell receptor* = TCR) que contém cadeias α/β da proteína do receptor de células T, 5 subunidades de CD3 e cadeias α/β da molécula de CD8, enquanto os antígenos apresentados juntamente com as moléculas de MHC classe II são reconhecidos por um complexo TCR/CD3/CD4 (Trowsdale e Campbell, 1992). Durante a apresentação dos peptídeos na superfície das células apresentadoras, os contra-receptores de superfície LFA-1 e o ICAM-1 mantêm a adesão entre a célula T e a APC. O reconhecimento do peptídeo por uma variante particular do TCR desencadeia um conjunto de sinais bioquímicos que levam ao aumento da síntese de RNA mensageiro (RNAm) para a ativação de genes associados como a IL-2 e a subunidade α do receptor de IL-2 (CD25).

Os sinais acessórios ou coestimulatórios também são importantes para a ativação das células T. Um dos sinais mais importantes ocorre através da glicoproteína CD28, localizada na superfície das células T, que se liga a duas

moléculas B7 distintas, CD80 e CD86, na superfície das células apresentadoras de antígenos. As moléculas B7 também interagem com o CTLA4 nas células T, e outros sinais acessórios incluem a interação entre ICAM-1/LFA-1, LFA-3/CD2 e CD40/CD40L.

Existem cada vez mais evidências de que a comunicação APC – célula T seja bidirecional, envolvendo sinais recíprocos e seqüenciais entre as células. Inicialmente, fatores solúveis, como as citocinas, por exemplo, foram responsabilizados como os transmissores desses sinais. Porém, logo ficou clara a participação de moléculas na superfície tanto dos linfócitos T como das APC, que funcionam como receptores-ligantes na geração desses sinais. As primeiras moléculas identificadas foram o CD28 e o CTLA-4 (CD152) nos linfócitos T, interagindo com os seus ligantes CD80 (B7.1) e CD86 (B7.2) nas APCs maduras (June, 1990; Jenkins, 1991) e são consideradas as moléculas coestimulatórias convencionais. Desde a identificação da via do CD28:B7, o número de moléculas coestimulatórias vem crescendo significativamente e hoje podem ser divididas basicamente em 2 classes: (1) a família do CD28:B7 e (2) membros da família do TNFR:TNF.

Os membros da família CD28-B7 são todos glicoproteínas transmembranas do tipo I, membros da superfamília das imunoglobulinas (Shape e Freeman, 2002). O CD28 e o CTLA-4 (CD152) são receptores presentes na superfície das células T, na forma de homodímeros, com um único domínio extracelular, V-set. Ambos se aderem aos seus ligantes CD80 e CD86, porém o CD28 o faz de forma monovalente e o CTLA-4 de forma bivalente.

O CD80 (B7.1) e o CD86 (B7.2) são ambos ligantes, tanto do CD28 quanto do CTLA-4. Eles possuem dois domínios extracelulares Ig – *like*: um domínio V-set e outro domínio C1-set. O CD80 e o CD86 também mostram diferenças na sua expressão e na cinética de suas ligações com seus receptores CD28 e CTLA-4. O CD86 é expresso constitutivamente nas DCs com densidade aproximadamente cinco vezes maior que em outras APCs, e é rapidamente é suprarregulado nas DCs ativadas. O CD80, ao contrário, é fracamente expresso nas DCs, não tem expressão nos linfócitos, e também é suprarregulado como o CD86, porém muito mais tarde do que este (Lenschow, 1996). O CD86 é expresso como um monômero, ao passo que o CD80 é expresso como um

dímero. Um trabalho recente mostrou que o CD80 e o CD86 diferem em três aspectos chave: (1) o CD80 se liga ao CTLA-4 treze vezes mais fortemente que o CD86; (2) o CTLA-4 se liga ao CD80 pela formação de homodímeros bivalentes, e ao CD86 formando homodímeros monovalentes; (3) em relação à sua afinidade pelo CTLA-4, o CD86 liga-se ao CD28 duas a três vezes mais eficientemente que o CD80 (Collins, 2002).

A expressão do CD80 e a do CD86 são aumentadas quando as APCs recebem estímulo adequado como, por exemplo, a ligação de antígeno ao TLR, a produção de citocinas inflamatórias (TNF α e IL-1) ou a ligação do CD40 ao CD40L nos linfócitos, após a ligação TCR-MHC. Todos ativam a via do NF- κ B, que assim se transloca para o núcleo da APC e transcreve vários genes, entre eles os do CD80 e CD86 (Rescigno, 1998; Lee, 1999; Yoshimura, 2001). A alta expressão do NF- κ B pelas DCs maduras (Graneli-Piperno, 1995) e a existência de locais de ligação para o NF- κ B na região promotora do CD80 (Zhao, 1996) reforçam esses achados.

A ativação da célula T é então dirigida pela integração dos sinais enviados pelo TCR, CD28 e CTLA-4. O fato de o CD28 e o CTLA-4 serem homólogos, dividirem os mesmos ligantes nas APCs (CD80 CD86) e terem efeitos opostos nessa ativação, sugere que a regulação da proliferação das células T depende de um delicado equilíbrio entre as suas atividades regulatórias. Enquanto esse equilíbrio for mantido, elas induzirão a uma expansão policlonal de células T a um determinado antígeno (Nel, 2002).

As células T de memória (CD45RO) são bem menos dependentes da coestimulação pelo CD28/B7. A sua principal função é aumentar a resposta à interação TCR/MHC. Isso sugere que outras moléculas coestimulatórias possam compensar a ausência da coestimulação pelo CD28. O ICOS (*induceble coestimulator*) surge como a molécula coestimulatória alternativa, uma vez que é ausente ou pouco expressada em células T *naïve* e tem sua expressão aumentada após a estimulação pelo TCR (Frauwirth e Thompson, 2002; Rothstein e Sayegh, 2003).

O terceiro grupo de sinais que chegam às células T é o das citocinas IL-2 (produzida pelas células T ativadas) e IL-12 (produzida pelas células de Langerhans). A ligação dessas citocinas aos receptores expressos na superfície

das células T ativadas regula a atividade mitótica e determina a diferenciação das células T em células efetoras tipo 1.

As células T ativadas proliferam e diferenciam-se em várias células efetoras: células Th1 ou Tc1, células CD4⁺ ou CD8⁺ que produzem citocinas do tipo 1, como o IFN- γ , IL-2 e TNF- α ; e células Th2 ou Tc2, células CD4⁺ ou CD8⁺ que produzem citocinas do tipo 2 como IL-4, IL-6, e IL-10 (Austin et al., 1999).

A IL-1 e o TNF- α são chamados de citocinas primárias, já que podem evocar, de forma independente, vários mecanismos capazes de desencadear a inflamação (Steinhoff e Luger, 2005). O queratinócito é a principal célula formadora de IL-1 na pele. Uma vez liberada, a IL-1 pode estimular a angiogênese, aumentar a expressão de moléculas de adesão, ativar as células T, induzir a síntese de outras citocinas como TNF- α , IL-6, IL-8, IFN- γ , GM-CSF (fator estimulador da colônia de macrófagos e granulócitos) e promover a proliferação queratinocítica. A ativação local do linfócito parece ser a alteração central da psoríase; seu influxo precede os neutrófilos e a IL-2 age, justamente, como fator de crescimento linfocítico. Alguns estudos têm mostrado aumento da sua produção nas placas de psoríase (Uyemura et al., 1993). O IFN- γ ativa as células de Langerhans, aumenta a expressão de ICAM nas células endoteliais e nos queratinócitos, coopera com o TNF- α aumentando a produção de IL-8 e, agindo em sinergismo, ainda estimula a liberação de IL-1. A Injeção intradérmica desta citocina em áreas não comprometidas de pacientes com psoríase leva o desenvolvimento de lesões na região (Fierlbeck et al., 1990). Já a IL-6 está provavelmente relacionada aos quadros mais graves de pela sua capacidade de estimulação de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos. A IL-8 exerce ação crítica na atração de neutrófilos, além de promover a proliferação do queratinócito e estimular a angiogênese. Tem sido descrito um aumento na expressão de seus receptores na epiderme lesada (Beljaards et al., 1997).

O TNF- α tem sido a citocina mais estudada, não só pela demonstração do aumento da sua expressão, tanto nas lesões cutâneas psoriásicas em placas, acompanhando a gravidade da doença (Ettehadi et al., 1994; Mussi et al., 1997), quanto no soro dos pacientes com lesões pustulosas (Sagawa et al., 1993; Seishima et al., 1998), na sinóvia e no fluido sinovial dos pacientes com artrite psoriásica (Nickoloff, 1991; Partsch et al., 1997), mas sobretudo, pela eficácia

terapêutica dos seus inibidores específicos (proteínas de fusão, anticorpos monoclonais) usados na terapia biológica (Oh et al., 2000; Kirby et al., 2001; O'Quinn e Miller, 2002; Wollina e Konrad, 2002).

Os monócitos e macrófagos são as principais células relacionadas à formação do TNF-alfa, porém outras células do sistema imune também são capazes de sintetizá-lo, como as células NK, basófilos, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos T e B (Vassalli, 1992); assim como outras células não imunes: astrócitos, célula gliais, neurônios, osteoblastos, melanócitos, células musculares lisas, espermatogênicas e tumorais (Bazzoni e Beutler, 1996). De forma constitucional ou mediante estímulo, pode ser produzido por quase todas as células presentes na pele, como queratinócitos, células de Langerhans, células T ativadas, células dendríticas, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais (Larrick et al., 1989; Kock et al., 1990; Nickoloff et al., 1991). A transcrição gênica para o TNF- α é do tipo “precoce e imediata” e dessa maneira, a partir de um sinal, os níveis do TNF aumentam rapidamente entre 15 e 30 minutos. (Schottelius et al., 2004).

O TNF-alfa apresenta diversos efeitos ao nível celular, que estão correlacionados com os mecanismos fisiopatogênicos da psoríase. Tem sido demonstrado que ele é capaz de aumentar a produção de diversas citocinas. Essas substâncias pró-inflamatórias podem ser sintetizadas por linfócitos ativados ou queratinócitos, exercendo efeitos específicos na doença. A IL-1 estimula a síntese de mais citocinas e a expressão da citoqueratina 6, um indicador de queratinócito ativado e hiperproliferativo. O próprio TNF-alfa tem ação direta no aumento da citoqueratina 6, através da estimulação do gene promotor da sua transcrição no queratinócito, gerando o epitélio hiperproliferativo. A IL-6 e o TNF-alfa são redundantes em vários aspectos funcionais, tanto por estimular a formação hepática de proteínas de fase aguda, como por aumentar a velocidade de sedimentação das hemácias, que pode ser observada em pacientes eritrodérmicos e na forma pustulosa e generalizada da doença, e também por aumentar a proliferação de queratinócitos (Neuner et al., 1991). As duas citocinas são encontradas em concentrações elevadas nos pacientes com psoríase. A Interleucina 8 (IL-8) está envolvida tanto na ativação linfocitária como na quimiotaxia de neutrófilos, células presentes nos microabscessos de Munro e

Kogoj, característicos da psoríase. O TNF-alfa pode também aumentar os níveis de NF- κ B através do aumento na degradação da I kappa B, sua proteína inibidora. O NF- κ B é um fator de transcrição nuclear de citocinas como o TNF-alfa, a IL-6, e a IL-8, assim como da ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina (Gottlieb, 2001). Quando estimulado, tanto aumenta a resposta inflamatória, como inibe a apoptose dos queratinócitos.

O TNF-alfa leva ainda ao aumento dos receptores do peptídeo vasoativo intestinal, que promove o aumento de citocinas inflamatórias e a proliferação dos queratinócitos. Além disso, acaba por estimular a formação do fator de crescimento endotelial vascular por levar ao aumento do óxido nítrico (Sirsjo et al., 1996). A posição e a mobilidade estratégica das células dendríticas são fundamentais para a comunicação entre os microambientes da epiderme e da derme. Essa migração é um dos mecanismos mais precoces na geração da resposta inflamatória cutânea que pode ser influenciada por diversos fatores. A E-caderina é uma molécula de adesão intercelular seletiva presente em todas as camadas da epiderme. A inibição da sua expressão, mediada pelo TNF- α , facilita a migração da célula de Langerhans, o que pode aumentar a resposta imune (Schwarzenberger e Udey, 1996).

A morte celular programada é um fenômeno comum e fundamental para os organismos. Durante o desenvolvimento embrionário, é útil para eliminar tecidos provisórios, as membranas interdigitais na formação dos dedos, por exemplo; remover células supérfluas; gerar ductos e orifícios orgânicos. No organismo adulto é fundamental na remodelação dos tecidos, remoção de células desnecessárias, danificadas, redundantes (para mantê-las em número adequado) ou células auto-reativas (por exemplo, os linfócitos T aberrantes que “agredem” o próprio organismo). Essa morte programada e sem inflamação é denominada de apoptose, e depende de substâncias indutoras especiais como o TNF-alfa. Quando se analisa os achados histopatológicos da psoríase – células paraceratósicas redundantes e infiltrado inflamatório linfocítico pronunciado – observa-se uma resposta paradoxal, uma vez que a via de sinalização do TNF-alfa é exacerbada na transcrição gênica de citocinas pró-inflamatórias autogeradoras e perpetuadoras, em detrimento dos estímulos naturais esperados de apoptose, que poderia estar relacionada ao aumento do PAI-2 (inibidor do

ativador do plasminogênio), que protege as células da apoptose, levando ao aumento do tempo de vida do queratinócito.

O resultado deste estado “pró-inflamatório” reflete-se no aparecimento de lesões eritemato-descamativas ou pustulosas, múltiplas e disseminadas, associadas ou não às manifestações articulares inflamatórias, e até incapacitantes, da psoríase.

As células T intraepidérmicas estimulam a proliferação de queratinócitos e aceleram o crescimento epidérmico para regeneração. Algumas citocinas inflamatórias como, por exemplo, a IL-1 e a IL-6, têm sido consideradas mitógenas diretas de queratinócitos, portanto a elaboração de citocinas pelos linfócitos T intraepidérmicos poderia estimular diretamente a proliferação de queratinócitos que não têm apenas uma função estrutural, mas participam ativamente dos processos imunológicos, produzindo uma grande variedade de moléculas biologicamente ativas (Uchi et al., 2000). Além disso, produzem constitutivamente algumas citocinas que atuam precocemente na resposta inflamatória da pele, além de fatores de crescimento. O IFN- γ pode inibir a apoptose de queratinócitos pelo estímulo da expressão da proteína anti-apoptose Bcl-x nestas células, o que também contribui para a hiperproliferação dos queratinócitos (Mehlis, 2003). Outro mecanismo sugerido é o dano causado aos desmossomos pelos linfócitos que migram para a epiderme de maneira traumática. Esses defeitos transitórios na membrana dos queratinócitos e na membrana basal disparariam uma resposta regenerativa com a produção de numerosas citocinas mitogênicas e de receptores nos queratinócitos como parte da resposta à cicatrização. A produção dessas citocinas e a migração contínua dos linfócitos para a epiderme seriam sinais para a hiperplasia epidérmica crônica nas lesões de psoríase (Krueger, 2002).

Lesões crônicas de psoríase apresentam acúmulo de neutrófilos na epiderme e vasos sanguíneos ectasiados e alongados na derme papilar. A produção e a liberação de IL-8 por queratinócitos maduros induzidos por linfócitos intraepidérmicos é o sinal quimiotático principal para o recrutamento de neutrófilos para a epiderme a partir da circulação periférica. Como os neutrófilos têm uma sobrevivência curta, a migração continuada destas células para a epiderme funciona como mais uma fonte de injúria para a membrana basal e para as junções entre

os queratinócitos. Parece que a liberação do fator de crescimento vascular endotelial estimulada pelos linfócitos T regula o crescimento e remodelamento vascular que são vistos nesta doença (Krueger, 2002).

Nas respostas imunológicas normais, os antígenos são eliminados pela ativação das células T na pele e a resposta cessa. Na psoríase, a infiltração de células T e a resposta efetora persistem cronicamente. O acúmulo de linfócitos T e células dendríticas maduras em torno dos vasos da derme pode funcionar como um tecido linfóide secundário e, portanto, perpetuar a resposta imunológica celular no local (Lew et al., 2004).

3.1.6 Tratamento

A psoríase é uma doença de evolução crônica, e qualquer tratamento deve levar em consideração a necessidade do uso prolongado de medicamentos. A abordagem terapêutica deve ser individualizada, levando-se em consideração não somente o tipo clínico e a extensão da doença, mas também características como idade, sexo, ocupação, motivação pessoal e outros problemas de saúde. Existem diversas opções terapêuticas para a psoríase, com variados mecanismos de ação, podendo interferir em diferentes pontos da cadeia imunológica responsável pela doença, ou com ação apenas sobre a proliferação dos queratinócitos. O tratamento se faz pelo uso de medicações tópicas, fototerapia e drogas de uso sistêmico.

3.1.6.1 Tratamento tópico

É a primeira opção do paciente ambulatorial. Como regra geral, o tratamento tópico é utilizado para tratar psoríase leve e localizada, enquanto a fototerapia ou terapia sistêmica são, em geral, reservadas para formas mais disseminadas ou graves. Contudo, estas últimas (isoladas ou combinadas com tratamento tópico) podem ser utilizadas para casos leves quando o paciente não responde ao tratamento tópico.

Os emolientes agem através da hidratação e do amolecimento da superfície descamativa e hiperkeratósica das placas. Os emolientes contendo agentes queratolíticos, tais como o ácido salicílico, são particularmente úteis. (Scheinfeld, 2004).

A antralina (*dithranol*) é uma droga efetiva no tratamento da psoríase. É aplicada em concentrações diferentes (0,2-3%) durante período variado. (Runne e Kunze, 1982). É um agente antiproliferativo, e todos os tipos celulares da epiderme parecem ser afetados. As células de Langerhans são as mais susceptíveis, seguidas pelos melanócitos e, por último, queratinócitos (Kanerva, 1990). Tem uso limitado pelo seu efeito irritativo, e pelo fato de poder manchar roupas, objetos e a pele. Deve ser reservado para lesões no tronco, extremidades e couro cabeludo. Requer o ácido salicílico para sua estabilização. É um medicamento classe C para uso em gravidez (Camp, 1998; Christophers e Mrowietz, 1999; Lebwohl e Ali, 2001a).

O coaltar é um produto da purificação do carvão, e age através de suas propriedades queratoplásticas, antiacantóticas, fotossensibilizadoras e vasoconstritoras. Na psoríase, suprime a síntese de DNA e reduz a taxa de mitose na epiderme (efeito antiproliferativo). É uma opção terapêutica relativamente segura e eficaz. Seu potencial carcinogênico é controverso. O regime de Goeckerman modificado, onde o coaltar é aplicado à noite sobre as lesões, e o paciente se expõe ao sol pela manhã, é eficaz na maior parte dos pacientes com psoríase vulgar em 3 a 4 semanas, e é capaz de induzir remissões de longa duração. O *Liquor Carbonis Detergens* (LCD) é a sua forma alcoólica. Está disponível em xampu, óleo, creme, gel, loção, ungüento, solução e suspensão. Pode ser usado diariamente ou até 2 vezes por semana. O uso em crianças é similar ao uso em adultos. É um medicamento tipo C para uso em gravidez. São descritos efeitos adversos como fotossensibilidade e foliculite. (Christophers e Mrowietz, 1999; Lebwohl e Ali, 2001a; Thami e Sarkar, 2002). Devido à sua complexidade química, não é padronizado farmacologicamente, e a atividade terapêutica específica de seus componentes não é conhecida (Hessel et al., 2001).

Os corticosteróides tópicos estão disponíveis em um número variado de apresentações e possuem efeito antiinflamatório com papel inibitório sobre as

células linfocíticas, antipruriginoso e vasoconstritor. Apresentam com frequência taquifilaxia e, em áreas intertriginosas, podem causar estrias, púrpuras e telangectasias, além de dermatite perioral. Pode haver absorção sistêmica, principalmente com o uso de produtos de alta potência em áreas extensas (Katz *et al.*, 1987; Lebwohl e Ali, 2001a, Christophers e Mrowietz, 1999; Aaronson e Lebwohl, 2004).

O Calcipotriol (Daivonex®) é um análogo da vitamina D3 que se liga a receptores seletivos da vitamina D em vários tipos celulares importantes na patogênese da psoríase, inibindo a hiperproliferação e a diferenciação anormal dos queratinócitos (redução da expressão de ICAM-1). Tem efeito imunomodulatório e, logo no início do tratamento, reduz as células T CD4+ e aumenta as células de Langerhans CD1+ (Mozzanica *et al.*, 1994; Lebwohl 2005). O calcipotriol possui alguns efeitos colaterais dermatológicos - eritema perilesional e queimação nas áreas de aplicação - e sistêmicos como a hipercalcemia. A sua segurança na gravidez não está bem estabelecida: é classificado como tipo C. O uso na face, olhos e mucosas não é recomendado. Não devem ser usados mais de 100g por semana (Kragballe, 1997; Castelijns *et al.*, 2000; Lebwohl e Ali, 2001a; Bowman *et al.*, 2002). O calcitriol (Silkis®) possui estes efeitos em uma frequência menor, contudo é um pouco menos eficaz, sendo indicado para utilização na face e zonas intertriginosas (Korver *et al.*, 2007).

O tazaroteno é um retinóide tópico que se liga especificamente ao receptor do ácido retinóico (RAR), sem afinidade pelo receptor X retinóico (RXR). Liga-se especificamente os subtipos β e γ de RAR e acredita-se que reduz a inflamação e a diferenciação epidérmica. (Aaronson e Lebwohl, 2004). Demonstrou ser eficaz na concentração de 0,1% ou 0,05% em estudo duplo-cego com mais de 300 pacientes (Weinstein *et al.*, 1997). Deve-se evitar sua aplicação na pele sã e com eczema. (Christophers e Mrowietz, 1999; Lebwohl, 2000; Lebwohl e Ali, 2001a). Disponível em gel a 0.05% e 0.1%. Seu uso em crianças menores de 12 anos não está estabelecido e é contra-indicado na gravidez.

Outros agentes tópicos, como o ácido salicílico e o 5-fluorouracil, têm sido relatados como efetivos no tratamento da psoríase (Lebwohl e Ali, 2001a). Em relação à Fototerapia UVB, a dose de usada é baseada ou na dose eritematosa mínima ou no tipo da pele, segundo a classificação de Fitzpatrick. Pode ser

associada a tratamentos tópicos (corticóides, calcipotriol e tazaroteno) e a sistêmicos (metotrexato e retinóides). Essas combinações podem melhorar a eficácia e diminuir os seus efeitos colaterais. (Lebwohl e Ali, 2001a)

Quanto à Fototerapia UVB ondas curta, são utilizados aparelhos que emitem radiação UVB na faixa de 311nm, sendo mais efetivos que o UVB de amplo espectro, porém menos efetivos que o PUVA. As queimaduras podem ser mais graves e durar mais tempo. O seu potencial de fotocarcinogênese não está claro (Lebwohl e Ali, 2001a).

3.1.6.2 Fototerapia PUVA

É a combinação da radiação UVA (320-400nm) com psoralênicos orais. O mais utilizado é o 8-MOP (Methoxypsoralen), que inibe a mitose ao fazer ligação covalente às bases pirimidínicas no DNA.

A luz ultravioleta promove alterações imediatas, que incluem dano na membrana, indução de fatores de transcrição citoplasmática, dano no DNA e isomerização do ácido urocânico. Promove também mudanças subagudas com alteração das populações de células apresentadoras de antígenos e modificação dos mecanismos de sinalização intracelular e intercelular. Essas alterações criam mudanças no padrão das citocinas da derme e epiderme, sendo mais favoráveis ao desenvolvimento de uma resposta tipo Th-2 pelas células T auxiliares (Duthie et al., 1999). A dose usual é de 0.6 a 0.8mg/kg, 1 a 3 horas antes da exposição à radiação UVA. Os tratamentos são administrados 2 a 3 vezes por semana. O psoralênico também pode ser administrado topicamente sob a forma de cremes e loções. Sua segurança para uso na gravidez não está estabelecida: medicamento classe C. O paciente deve ser orientado para se proteger do sol 24 horas após cada sessão, inclusive com uso de óculos com proteção para raios UVA. (Aaronson e Lebwohl, 2004). Além do 8-MOP, pode-se usar também o trioxsoralen, cujo mecanismo de ação é semelhante. A dose é de 10mg 2 a 4 horas antes da exposição à UVA. O seu uso não está estabelecido em crianças menores de 12 anos e é contra-indicado na gravidez (Lebwohl e Ali, 2001 a; Lebwohl, et al., 2001; van de Kerkhof 2003).. O PUVA parece ter resposta

superior ao UVB de faixa estreita – 310-313nm (Gordon et al., 1999; Housman et al., 2002).

3.1.6.3 *Terapias de uso sistêmico*

O metotrexato é a terapia sistêmica de primeira linha para a psoríase de moderada a grave. É imunomodulador e se liga à enzima diidrofolato redutase, de maneira competitiva e irreversível, com mais afinidade do que o ácido fólico. Isso previne a conversão do diidrofolato para tetraidrofolato, que é um co-fator de grande importância para a síntese do timidilato e nucleotídeos de purina necessários para a síntese do DNA e do RNA. Apresenta também ação por inibição competitiva parcialmente reversível, mais tardia (24 horas), sobre a timidilato sintetase (Callen et al., 2001). Apresenta potente efeito antiinflamatório, que é mediado pelo aumento da liberação da adenosina nos sítios de inflamação por fibroblastos e células endoteliais (Cronstein, 1991). Embora o metotrexato cause uma inibição temporária da proliferação dos queratinócitos durante as primeiras 24 horas após uma dose terapêutica, é provável que seu efeito nos linfócitos circulantes e cutâneos seja mais relevante. (van de Kerkhof 2003). A dose é normalmente administrada em três tomadas semanais de 12/12 horas, iniciando-se com 7,5 mg/semana e aumentando 2,5 mg/semana, após monitoração dos exames laboratoriais. Não se deve exceder a doses de 30 mg/semana. O seu uso em crianças não é recomendado. Pertence à classe D de medicamentos para uso na gravidez (Lebwohl, 2000; Lebwohl e Ali, 2001b).

Carneiro et al, 1999, investigaram as alterações histopatológicas encontradas em biópsias percutâneas de fígado de 14 pacientes em uso de metotrexato com doses cumulativas de 1 a 4 g. Encontraram baixa toxicidade e boa tolerância com doses acumuladas de até 2 g. Naqueles pacientes com uma dose acumulativa maior (3 a 4 g), em 8 anos notaram alterações hepáticas em crescendo, mas que não impediam a continuação da medicação. Observaram ainda que alguns pacientes apresentaram alterações hepáticas discretas antes do uso da droga e interrogaram se tais alterações se deviam à própria doença, a infecções prévias subclínicas ou ao uso de outros medicamentos (Carneiro, et al.,

1999).

No início dos anos 60, modificações na molécula de vitamina A resultaram na descoberta dos retinóides orais, que regulam o crescimento e a diferenciação terminal dos queratinócitos, normalizando o epitélio hiperproliferativo da psoríase (Christophers e Mrowietz, 1999). A droga promove grandes alterações no infiltrado celular inflamatório, com aumento de células linfocíticas Sézary similar, o que pode representar diferenciação acentuada dos linfócitos para essas células. Isso pode ocorrer devido a um efeito estimulatório direto, ou pela influência de algumas mudanças antigênicas induzidas pelos retinóides no microambiente dos linfócitos. Há também aumento de macrófagos ativados e de células de Langerhans dérmicas, sugerindo que a droga possa ser capaz de estimular a diferenciação de monócitos (Tsambaos e Orfanos, 1981). Um dos grandes problemas dos retinóides sistêmicos é sua teratogenicidade. O acitretin está indicado na psoríase grave, que não responde adequadamente à fotoquimioterapia e ao tratamento tópico. O tratamento combinado com foto(quimio)terapia e/ou análogos de vitamina D3 resulta em uma melhora substancial da resposta clínica. (Christophers e Mrowietz, 1999). Os efeitos colaterais cutâneos são mais frequentes em doses de 50 mg/kg e são: queilite, conjuntivite, alopecia, alterações ungueais, ressecamento cutâneo e granulomas piogênicos periungueais. Os efeitos sistêmicos encontrados são: elevação dos lipídeos séricos, elevação das provas de função hepática, osteoporose, além do relato de pseudotumor cerebral, quando usado em associação com isotretinoína e tetraciclina. (Lebwohl, 2000; Digiovanna, 2001; Lebwohl e Ali, 2001b)

A ciclosporina é um imunomodulador efetivo no tratamento da psoríase (Grossman et al., 1996). Trata-se de um polipeptídeo cíclico, composto por 11 aminoácidos e derivado dos fungos *Cylindrocarpon lucidum* e *Tolypocladium inflatum* (Borel et al., 1976). Inibe a primeira fase da ativação das células T. Liga-se a uma imunofilina denominada ciclofilina, formando um complexo que inibe a enzima calcineurina. A inibição da calcineurina promove bloqueio do sinal de transdução, dependente do fator de transcrição – fator nuclear de células T ativadas. Por fim, há inibição da produção de citocinas como IL-2 e interferon- γ (Yamauchi et al., 2003; Aaronson e Lebwohl, 2004). A eficácia da ciclosporina foi demonstrada em todas as variantes de psoríase, incluindo as formas ungueal e

artropática (Lago, 2007). Em geral, a redução do PASI de 60-70% pode ser atingida em 4 semanas de tratamento. A ciclosporina está indicada em casos graves, quando as terapias convencionais (tratamentos tópicos, fotoquimioterapia, acitretin, metotrexato) forem contra-indicadas ou ineficazes (van de Kerkhof, 2003). A dose utilizada em adultos é de 2,5 a 5,0 mg/kg/dia, fracionada em duas tomadas. Seu uso não é recomendado em crianças. Não deve ser administrada juntamente com PUVA ou UVB, pelo risco aumentado de câncer e está contra-indicada em pacientes com hipertensão ou doenças malignas e naqueles com alteração de função renal. Sua segurança durante a gravidez não está estabelecida: medicamento classe C. As precauções a serem tomadas incluem a monitoração da pressão arterial e da função renal, não devendo ser usada por um período maior que 1 ano. (Lebwohl, 2000; Lebwohl e Ali, 2001b).

A pentoxifilina – 1-(5-oxohexil)-3,7-dimetilxantina ou 1-(5-oxohexil) teobromina – é uma metilxantina com 3,7-dimetil substituição similar àquela da teobromina (Ely, 1988). É utilizada na Europa para claudicação intermitente, desde 1972, e liberada nos Estados Unidos desde 1985. Nos últimos anos, a pentoxifilina tem sido estudada como droga de possível efeito antiinflamatório. A medicação em altas doses pode suprimir a função leucocitária *in vitro* (Josaki et al., 1990). Inibe, seletivamente, citocinas liberadas por células mononucleares periféricas e a proliferação de fibroblastos dérmicos (Tilg et al., 1993). É também capaz de inibir, *in situ*, fibroblastos nas lesões de quelóides e na pele com esclerodermia (Berman e Duncan, 1989). Eleva os níveis de cAMP nas células imunorreguladoras, associada à inibição da fosfodiesterase (Ely, 1988). Este mecanismo tem sido sugerido para explicar o efeito da pentoxifilina na redução de citocinas tipo Th1 (Maksymowych et al., 1995). A droga bloqueia a produção e a atividade do TNF-alfa (Nickoloff, 1991). Gilhar et al. (1996) estudaram o efeito da pentoxifilina na proliferação de ceratinócitos *in vitro* e *in vivo*, e encontraram que a exposição continuada à medicação resulta em significativa redução dose dependente da proliferação e da formação dos envelopes e uma redução acentuada da espessura epidérmica (Gilhar et al., 1996). Rigoni e Carneiro (2001) e Magalhães et al (2006) fizeram estudos abertos e duplo-cegos e encontraram que a droga era segura e bem tolerada, apresentando uma queda do PASI significativa, porém sem diferença estatística quando comparada ao

placebo.

3.1.6.4 *Terapia biológica*

A terapia biológica é baseada no uso de proteínas com atividades farmacológicas derivadas de células vivas administradas por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Existem, atualmente, duas classes de agentes disponíveis para psoríase, os anticorpos monoclonais (MCAs) e as proteínas de fusão de receptores. Os MCAs podem ser quiméricos, humanizados e humanos. Os MCAs humanizados retêm uma porção menor (oriunda de murinos) que os quiméricos e assim estão menos associados ao desenvolvimento de anticorpos contra o indivíduo. (Sobell, 2005). As novas estratégias no tratamento da psoríase podem ser classificadas de acordo com seus mecanismos de ação, baseados nas fases mais importantes do desenvolvimento das lesões: (1) inibição da célula T; (2) desvio imune da esposta linfocitária; (3) bloqueio da atividade das citocinas inflamatórias.

Alefacept (Amevive®): Liga-se à molécula CD2 do linfócito, inibindo a interação CD2-LFA-3, responsável pela ativação linfocítica. Reduz a subpopulação de linfócitos T CD2+ (primariamente CD45RO+). A dose preconizada em adultos é de 7,5 mg IV ou 15 mg IM semanal, por 12 semanas. Pode ser repetido novo ciclo de 12 semanas, caso a população de linfócitos CD4+ esteja dentro dos padrões de normalidade, e após um intervalo de 12 semanas do primeiro ciclo. Seu uso em crianças não está estabelecido e é uma droga classe B para uso durante a gravidez (provavelmente segura, porém devendo os benefícios superar os riscos). Pode aumentar o risco de infecção e doenças malignas, causar anafilaxia e angioedema, além de provocar complicações locais no sítio de aplicação: induração, inflamação, sangramento e edema. Liberada pelo FDA para uso em psoríase moderada e grave refratária (Krueger et al., 2002; Krueger, 2002).

Infliximabe (Remicade®): É um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 capaz de neutralizar as atividades biológicas do TNF-alfa, por se ligar com alta afinidade a sua porção solúvel e a sua porção transmembrana, inibindo sua

ligação com o receptor, mas sem inibir o TNF- β . Atualmente aprovado para doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite reumatóide, artrite psoriásica e psoríase, é usado por via IV na dose de 3 a 10 mg/Kg nas semanas 0, 2, 6 e então a cada 8 semanas. Como efeitos adversos, observam-se: reações à infusão, formação de anticorpos e aumento do risco de infecção como a tuberculose. (Chaudhari et al., 2001; Keane et al., 2001; Krueger, 2002; Schopf et al., 2002).

Etanercepte (Enbrel®): É uma proteína de fusão 100% humana, formada pela fusão de 2 receptores recombinantes do TNF p75, unidos com a região Fc da IgG1 humana. Liga-se a citocina com afinidade maior do que os receptores naturais, mesmo monoméricos, e assim, reduz a atividade biológica do TNF. Liga-se tanto ao TNF- α como β . Está aprovado para uso pelo FDA na artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase. É usado por via subcutânea e a dose preconizada é de 25 mg a 50 mg, via subcutânea, 2 vezes por semana (Mease et al., 2000; Moreland et al., 2001; Krueger, 2002).

Adalimumabe (Humira®): É um anticorpo monoclonal IgG1, criado por engenharia genética, idêntico a imunoglobulina IgG humana. Liga-se ao TNF- α , prevenindo sua ligação com os receptores p55 e p75. A administração pode ser feita por via subcutânea, como etanercept, ou intravenosa, como infliximabe. Aprovado pelo FDA para o tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, doença de Crohn e psoríase. (Saripalli e Gaspari, 2005; Weinberg et al., 2005).

Efalizumab (Raptiva®): É um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD11a, uma subunidade da molécula LFA-1. Também utilizado por via subcutânea, não provoca hepato ou nefrotoxicidade. Há relatos de piora do quadro clínico quando da suspensão da medicação, o que exige terapias de longa duração (Krueger, 2002).

Outros agentes imunológicos têm sido testados, porém ainda faltam avaliações clínicas criteriosas que justifiquem o seu uso na prática (Martin et al., 2001).

3.1.6.5 *Tratamento com LASERs e terapia fotodinâmica*

Trabalhos recentes mostram a utilização do *excimer* LASER, que emite luz num comprimento de 308nm, como efetivo em melhorar lesões de psoríase. Seu uso é limitado a lesões isoladas em placas. Outra modalidade terapêutica muito estudada é a terapia fotodinâmica, na qual uma substância fotossensibilizante (ácido 5-aminolevulínico) é aplicada sobre a placa psoriásica e então, irradiada por uma fonte de luz visível de largo espectro que ativa o agente fotossensibilizante, levando à melhora clínica das lesões (Robinson et al., 1999; Lebwohl e Ali, 2001b; Feldman et al., 2002).

3.1.7 Avaliação da gravidade da doença

A terapia da psoríase dependerá da gravidade da doença e da extensão do acometimento clínico, e inclui tanto o controle dos surtos agudos como a manutenção em longo prazo de uma doença de evolução crônica. Há pelo menos duas interpretações para como a gravidade da doença é definida na psoríase. O método utilizado habitualmente pelas agências reguladoras americanas e companhias farmacêuticas define a gravidade apenas de acordo com o percentual de superfície corporal envolvido (psoríase grave é definida como mais de 10% da superfície corporal envolvida) (Krueger et al., 2000).

O PASI (Índice de Gravidade de Psoríase por Área) pode ser utilizado como método de avaliação da gravidade do acometimento cutâneo. Seu cálculo é feito baseado na medida das lesões de psoríase a partir das quatro variáveis clínicas mais importantes: área comprometida, eritema, infiltração e descamação. Nesta escala, o corpo humano é dividido em: cabeça, tronco, membros superiores e membros inferiores, correspondendo respectivamente a 10, 30, 20 e 40% de toda a superfície cutânea (Fredriksson e Pettersson, 1978). Uma forma alternativa de se avaliar estes pacientes também inclui a superfície corporal envolvida, mas também leva em consideração o impacto na qualidade de vida (i.e., variando de nenhum efeito na doença leve a efeitos de deterioração na

doença moderada a grave), localização das lesões (se em áreas visíveis como face ou mãos, na doença mais grave) e disposição do paciente em aceitar efeitos colaterais dos medicamentos que possam alterar o estilo de vida pessoal (maior disposição indica doença mais grave).

Conforme a patogênese da psoríase se torna mais conhecida, novas estratégias são desenvolvidas, de forma direcionada aos diferentes pontos da cascata de eventos que levam a psoríase. Estes pontos incluem: interrupção da migração linfocitária para a epiderme e a derme; inibição da apresentação de antígeno e subsequente ativação e proliferação de células T; prevenção da produção e liberação de citocinas Th1 após a ativação das células T; antagonismo direto ação das citocinas Th1 e aumento da resposta Th2 (Kormeili et al., 2004). A terapia biológica foi desenvolvida a partir deste conhecimento, e representa atualmente uma alternativa no tratamento da psoríase, sobretudo para os pacientes nos quais já se esgotaram as alternativas de terapia sistêmica.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Esta tese é composta por um conjunto de estudos clínico-epidemiológicos, com modelos variados de delineamento, incluindo aqueles observacionais, do tipo transversal (seccional) ou caso-controle, prospectivos e retrospectivos e ensaios clínicos. (Klein e Block,2003)

4.2 Tamanho Amostral

O tamanho amostral foi calculado utilizando-se o Programa Epi-Info 6 (módulo StatCalc), segundo os parâmetros: intervalo de confiança de 95%, poder do teste de 80%. Consideraram-se duas variáveis (Ho+20%, Há+ 80%). O nível de significância adotado foi 5% ($p \leq 0,05$).

Para tipificação das frequências HLA, utilizou-se tamanho da amostra de 2:1 (controles: casos), frequência esperada da exposição nos controles de 7,5% e nos casos, de 25,40%. O odds ratio calculado foi 4,2. Assim, o tamanho da amostra foi calculado em 54 pacientes e 108 controles. Devido ao caráter exploratório e gerador de hipóteses do estudo optou-se pela não realização do ajuste para múltiplos testes do valor de alfa (Rothman 1990; Bland & Altman 1995).

4.3 Pacientes e Controles

Todos os pacientes foram provenientes dos Serviços de Dermatologia dos Hospitais Universitários Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio

de Janeiro e/ou Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro com diagnóstico de psoríase, clínico e/ou histopatológico.

Os controles, quando utilizados, foram indivíduos de ambos os sexos, entre 18 e 60 anos, sem uso de medicações, sem doença aguda ou crônica, sem história pessoal ou familiar de psoríase, artrite e doenças do colágeno.

O placebo, quando utilizado, era um comprimido com as mesmas características físicas (tamanho, cor, cheiro) da medicação, sem o princípio ativo.

Todos foram orientados em relação aos estudos, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos hospitais envolvidos nas pesquisas, de acordo com os protocolos de cada estudo. Quando necessário, avaliados pelo CONEP e aprovados.

Os pacientes foram submetidos à entrevista, exame físico e responderam a questionários. Foram avaliados segundo histórico da doença, tratamentos tópicos e sistêmicos, doenças associadas, uso de medicamentos, presença e intensidade de prurido, presença de história familiar e fatores desencadeantes. A gravidade e extensão do comprometimento clínico, cutâneo e articular, foram quantificados através da anamnese e exame físico, avaliação do PASI e pela contagem do número de articulações dolorosas e inflamadas, respectivamente.

Foram considerados pacientes psoríase tipo I aqueles com início da doença antes de 30 anos, e com psoríase tipo II aqueles com início da doença após os 30 anos de idade.

Foram submetidos à coleta de sangue, urina e fezes; à biópsia cutânea; a exames radiológicos; à biópsia hepática, de acordo com o protocolo de estudo.

4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes de ambos os sexos com idade igual ou superior a 18 anos na maioria dos protocolos, em alguns, 16 anos e em outros, 12 anos
- Diagnóstico clínico e/ou histopatológico de psoríase

- Presença ou não de artrite periférica ou axial
- Conhecimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Critérios específicos para cada protocolo

O diagnóstico clínico foi baseado na presença de lesões eritematodescamativas localizadas principalmente nos cotovelos, joelhos, região sacra e/ou couro cabeludo, podendo acometer também qualquer outra área do corpo. Contribuíram também para a caracterização do quadro alterações ungueais como *pitting* ungueal, onicólise e/ou espessamento da lâmina ungueal.

A artrite foi caracterizada pela presença ou história pregressa documentada de dor, calor, rubor e edema nas articulações, presença de deformidades ou seqüelas (por exemplo, anquilose ou artrite mutilante) ou por alterações radiológicas compatíveis com a artrite psoriásica, como erosões e diminuição da superfície e do espaço articular.

4.3.1.2 Critérios de exclusão

- Idade inferior a 12, 16 ou 18 anos de acordo com o protocolo
- Pacientes com dificuldades intelectuais ou de locomoção
- Paciente não colaborativo
- Incapacidade ou não concordância em participar do estudo
- Fatores que interferissem no curso da doença ou pudessem agir como fatores de confusão (de acordo com os diferentes protocolos):
  - História pregressa ou atual, ou evidência clínica de doenças autoimunes, metabólicas e cardiovasculares, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipos I e II, dislipidemias, hipo e hipertireoidismo e doença inflamatória intestinal; doença renal ou hepática moderada a grave, gota, neoplasia, imunodepressão ou infecções.
  - História familiar de doenças autoimunes
  - Uso de antiinflamatórios hormonais e não-hormonais, medicações imunomoduladoras, imunodepressoras (nos últimos 30 dias) e tópicos (nos últimos 15 dias); drogas nefrotóxicas ou hepatotóxicas ou que pudessem provocar interação medicamentosa.
  - Mulheres grávidas, candidatas à gravidez ou em amamentação
  - Alcoolismo

4.3.2 Parâmetros de gravidade:

- História de internação
- Episódios de eritrodermia
- Uso de medicações sistêmicas
- Períodos e duração das remissões
- Prurido: presença, frequência e intensidade
- PASI (Índice de Área e Gravidade de Psoríase)
- Comprometimento articular

4.3.3 Índice Psicossocial

Os pacientes davam uma nota entre 0 a 10 para o tamanho do desconforto que a doença gerava em relação a seus relacionamentos sociais, de trabalho e familiares.

Também era feita a pergunta: “Como o senhor(a) vê ou avalia este momento de exacerbação da doença?”, que era respondida pelo paciente e pelo médico. As respostas possíveis eram divididas em: muito ruim, ruim e regular.

4.3.4 Acompanhamento dos pacientes

- Clínico e laboratorial: conforme o protocolo pré-estabelecido
- A diferença entre o PASI final e inicial e a contagem das articulações dolorosas e inflamadas foram utilizados para avaliar o grau de melhora clínica.

4.3.5 Questionário sobre a origem étnica

Dados sobre a cor e nacionalidade dos participantes, bem como de três gerações antecessoras (pais, avós e bisavós). Com isso, pacientes e controles foram divididos posteriormente nas seguintes categorias: brancos, mestiços/brancos, mestiços/índios, mestiços/negros e negróides.

4.3.6 Exames laboratoriais

Hemograma, VHS, glicemia, uréia e creatinina, lipidograma, proteínas totais e frações, TGO, TGP, FA, GGT, ácido úrico e fator reumatóide.

4.4 Avaliação histopatológica

A biópsia cutânea foi feita com punch de seis milímetros na borda ativa das lesões, em áreas não fotoexpostas. O material obtido foi fixado em formol a 10%, tamponado e processado convencionalmente (cortes de 5 micrômetros) e submetido à coloração pela Hematoxilina-Eosina no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Clementino Fraga Filho e no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Foram considerados:

- Quadro histopatológico ativo de psoríase: quando preenchem todas as características morfológicas de psoríase, a saber: hiperplasia psoriasiforme, hiper e paraceratose, microabscessos córneos, agranulose, atrofia suprapapilar e presença de pústulas espongiformes; derme papilar edematosa, com vasos tortuosos e aparentemente aumentados em número e infiltrado inflamatório linfocitário perivascular superficial.
- Dermatite psoriasiforme: quando apresentavam hiperplasia psoriasiforme da epideme, associada à paraceratose, hipo ou agranulose e derme papilar com vasos proeminentes e infiltrado linfocitário discreto. Ausência de microabscessos córneos e de pústulas espongiformes.
- Dermatite perivascular superficial: quando exibiam alterações epidérmicas caracterizadas por acantose de leve a moderada, sem aspecto de hiperplasia psoriasiforme, camada granulosa presente e derme superficial com infiltrado inflamatório linfocitário leve.

A espessura epidérmica e a presença de microabscessos de Munro e/ou pústulas espongiformes de Kogoj foram os parâmetros microscópicos estabelecidos para avaliar a melhora histopatológica.

A espessura epidérmica foi calculada computando-se, para cada caso, a média de três medidas feitas em três cones epidérmicos orientados, distintos, considerando-se a distância entre a porção mais alta da camada granulosa e a célula da camada basal. Todas as medidas foram realizadas por objetiva micrometrada.

Os microabscessos de Munro e/ou pústulas espongiformes de Kogoj foram reconhecidas pelo acúmulo de neutrófilos na camada córnea e/ou estrato de Malpighi superior, respectivamente, e reportadas como presentes ou ausentes.

As técnicas de imunohistoquímica foram realizadas conforme protocolos já bem estabelecidos no Setor de Imunohistoquímica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

4.4.1 Análise das citoqueratinas

Cortes histológicos foram submetidos à técnica de imunohistoquímica com marcadores para citoqueratina – anticorpos monoclonais LL002 (Ck14), DEK10 (Ck10) e LL025(Ck16) – e marcador para dendrócitos dérmicos: o Fator XIIIa.

Todas as reações, quando não especificadas, ocorreram em temperatura ambiente.

Na recuperação antigênica os cortes foram incubados em solução tampão de citrato, para marcação das citoqueratinas 10 e 14 e com Target Retrieval Soin (Dako S1700-1) para marcação da citoqueratina 16. Para o Fator XIIIa o tempo de reação foi de oito minutos, em tripsina a 0,5%. Feito o bloqueio da coloração de fundo com BSA (Sigma Albumin Bovine A-7906).

Em seguida à reação com os anticorpos primários, o material foi lavado em TBS – *Triphosphate-buffered Saline* (Dako S3001-1) e reagiu à peroxidase (EnVision System – K4006-1). Foi então lavado no TBS, e as citoqueratinas reveladas no System HRP/DAB, Mouse (K4006-1), e o Fator XIIIa, no System HRP/DAB, R (K4010-1). Após nova lavagem com água destilada, foi realizada contracoloração com hematoxilina de Mayer.

O controle positivo para citoqueratinas 10 e 14 foram cortes de pele normal e para citoqueratina 16, cortes de epiteloma basocelular. O controle negativo aconteceu pela substituição do anticorpo primário na reação por soro não-imune de camundongo.

O padrão da expressão da citoqueratina 10 foi avaliado pela descrição do grau do retardo na marcação dos queratinócitos e na quantidade dos cones comprometidos.

As lâminas marcadas com citoqueratina 14 foram analisadas e classificadas em:

- N – com expressão nítida, exclusiva em camada basal;
- A – com expressão em intensidade variável vista em algumas células basais e/ou parabasais e/ou suprabasais;
- B – com forte expressão em células basais e parabasais e/ou suprabasais com negatividade nas porções mais altas do estrato de Malpighi;
- C – negativas.

A citoqueratina 16 foi avaliada segundo sua expressão em negativa, positiva focal ou difusa, e quanto à localização desta expressão. A positividade foi definida como difusa quando presente em toda a extensão da epiderme da amostra. Quanto à localização de sua expressão, foi definida como porção alta do estrato de Malpighi – toda a metade superior de Malpighi até a última célula abaixo da camada córnea; porção média do estrato de Malpighi – toda metade inferior de Malpighi incluindo ou não as células suprabasais.

4.4.2 Demonstração da população de dendrócitos dérmicos fator XIIIa+

A análise dos dendrócitos dérmicos foi feita pela contagem das células marcadas com Fator XIIIa, através de microscopia óptica – aumento de 400x – avaliadas em, pelo menos, sete campos de derme papilar, considerando-se o interstício e a região perivascular.

O material foi incubado com o anticorpo primário, de coelho anti-Fator XIIIa diluído 1:200 em solução 1 % de albumina bovina fração V (SERVA, Heidelberg/Alemanha, cód. 11930) em TBS-HCl (*Tris Buffer Solution* – Ácido Clorídrico).

4.4.3 Quantificação dos dendrócitos dérmicos fator XIIIa+

A revelação dos sítios de reação foi feita utilizando-se o *cromógeno New Fuchsin Substrate* (Biogenex, San Ramon, CA/USA, cód. HK183-5K) durante 5 a 10 minutos.

Cortes histológicos de casos de dermatofibroma foram utilizados como controles positivos para a reação. O controle negativo foi obtido pela omissão do anticorpo primário que foi substituído por TBS-HCl.

Em cada caso, foram tomadas imagens digitais de campos sequenciais de cada um dos níveis da derme: superficial (subepidérmica), média e profunda com objetiva de 20× e ocular de 10×. Para a digitalização das imagens, utilizou-se a câmera digital Pixera (Pixera corporation/USA) montada em microscópio óptico Nikon, modelo Eclipse 400. Nesse aumento a área obtida, de cada imagem, correspondia a 0,54 mm². Esta foi aferida através do programa de análise de imagem Image – Pro Express, versão 4.0 para Windows 95/98 (Media Cybernetics – The Imaging Experts, MD/USA).

Com o auxílio do mesmo programa de imagem, fez-se a quantificação manual do número de dendrócitos de cada uma das imagens obtidas/caso. O total de células contadas nas diferentes imagens de cada caso era dividido pelo total de área, obtendo-se a média de células/unidade de área de derme (0,54mm²) para cada caso.

4.4.4 Demonstração dos dendrócitos dérmicos CD80 e CD86

O material foi dividido em 3 grupos e cada grupo de lâminas foi incubado com o anticorpo primário: (1) cabra anti B7-1 humano código AF140, e (2) cabra anti B7-2 humano código AF-141-NA (ambos da R&D Systems, Minneapolis, MN 55413, USA), diluídos a 1:30 em soro normal a 1:200 (kit NOVOCASTRA) (3) coelho anti FXIIIa, diluído a 1:50. (cód. 1464, NeoMarkers, Fremont, CA 94539, USA). Os três anticorpos são policlonais.

Foi feita então a aplicação de anticorpo secundário durante 30 minutos, associado à aplicação do complexo estrepto-avidina (*“labeled streptavidin-biotin-complex”* - LSAB $\oplus$, DAKO, cód. K0690) por outros 30 minutos, em seqüência.

A seguir, adicionou-se o substrato cromógeno diaminabenzidina (*liquid DAB Substrate Chromogen System*, DAKO, cód. K3466). Para cada gota do DAB, colocou-se 1ml de tampão DAB (cód. K3468 – DAKO), por 1 minuto.

Cortes histológicos de linfonodo reativo foram utilizados como controles positivos para a reação. O controle negativo foi obtido pela omissão do anticorpo primário que foi substituído pela sua solução diluidora.

4.4.5 Quantificação dos dendrócitos dérmicos CD80 e CD86

A quantificação dos dendrócitos foi feita pela contagem das células de morfologia dendrítica ou fusiforme, marcadas com o CD80, CD86 e Fator XIIIa, em microscópio ótico – aumento 400x – fazendo-se a média dos campos avaliados (sete a dez campos) de derme papilar, considerando-se a região perivascular e o interstício.

4.5 HLA, KIR e TNF alfa

A tipificação do HLA e do KIR foi realizada no Laboratório de Histocompatibilidade do Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto Roberto Alcântara Gomes da Universidade Federal do Rio de Janeiro. A quantificação do TNF-alfa sérico e tecidual foi feita no Laboratório de Hanseníase da Fiocruz-RJ.

4.5.1 Quantificação sérica do TNF-alfa

Foi realizada coleta de 10 ml de sangue venoso e armazenado em frasco tijolo vacutainer BD®. O material foi centrifugado e congelado à temperatura de

80°C negativos e processado de acordo com as instruções do fabricante (R&D Systems). Os níveis de TNF-alfa de todos os grupos foram mensurados ao mesmo tempo através do método ELISA no Laboratório de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz. Foi utilizado o limite de detecção de 15 ng/ml, de acordo com o fabricante.

4.5.2 Quantificação cutânea do TNF-alfa

O fragmento obtido com *punch* de 6 mm da borda da lesão ativa (crescimento nas últimas duas semanas ou lesões novas), em áreas não foto-expostas, foi congelado em nitrogênio líquido e levado ao Laboratório de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz.

Após a separação da derme e da epiderme, as biópsias foram processadas em Trizol (Gibco BRL) e avaliadas individualmente. Toda análise da expressão do mRNA do TNF-alfa pela técnica de RT-PCR em tempo real, foi realizada ao mesmo tempo e repetida.

Preparo do material para extração do RNAm.

Os fragmentos cutâneos foram armazenados em nitrogênio líquido até o momento das análises. Cada uma das amostras foi processada separadamente conforme técnica realizada no Laboratório de Hanseníase do Instituto Oswaldo Cruz.

Extração de RNA total

Após o tecido homogeneizado, acrescentou-se 200 µl de clorofórmio-álcool isoamílico (1:25) seguido de uma centrifugação de 12000 rpm (1200g) por 15 min a 4°C. Após a centrifugação, a fase aquosa foi retirada para um tubo e adicionou-se isopropanol em igual volume. A solução foi centrifugada a 14000 rpm (1400g) por 20 min a 4°C, o sobrenadante foi desprezado, e adicionou-se 600 µl de etanol 70% RF. Seguiu-se nova centrifugação a 14000 rpm (1400 g) durante 15 min a 4°C para uma última lavagem. O sobrenadante foi novamente desprezado e adicionaram-se 10 µl a 25µl de água RF.

Quantificação espectrofotométrica do RNA total

A quantificação do RNA foi feita através da leitura espectrofotométrica em

comprimento de onda de 260 nm; utilizando uma diluição de 1:50 de RNA em H₂O RF. A análise foi realizada pelo aparelho GeneQuant, utilizando a relação de 1DO (densidade óptica) para 40 ug/ml de RNA em solução. (Teles et al., 2002)

A solução foi incubada a 65°C por 10 minutos e depois transferida imediatamente para o gelo. Para eletroforese foi preparado um gel desnaturante de agarose contendo formaldeído 1,2% em tampão MOPS.

Quando a integridade do RNA foi verificada, a síntese de cDNA pode ser realizada.

Transcrição Reversa (RT)

Em um tubo eppendorf com 1 µg de RNA, foi adicionado 1µL de oligo dT (500ng/mL; Gibco BRL) completando-se o volume para 10µL com H₂O RF. O tubo foi incubado por 10 min a 65°C. Adicionou-se 1µL de RNAzin (inibidor de RNase, 40U/µL; Promega Biotech, Madison, WI), 1µL de dNTPs (dATP, dTTP, dCTP, dGTP, 0,2mM cada; Perkin Elmer Cetus, Norwalk, CT), 4µL do tampão de transcrição 5X (Tris HCl 250mM, KCl 375mM, MgCl₂ 15mM; Gibco BRL), 2µL de ditioneitol (DTT 0,1M; Gibco BRL), e 1µL da enzima transcriptase reversa Super Script II RNase H⁻ (200U/µL; Gibco BRL). A reação foi realizada a uma temperatura de 42°C por 1h, e o tubo aquecido a 100°C por 10 minutos. O volume das amostras foi elevado, finalmente, para 100µL com água estéril e os tubos mantidos a -20°C para uso posterior.

PCR em tempo real (Real Time)

Para o PCR em tempo real, foram utilizados 100ng de cDNA de cada amostra por reação. Para a reação de PCR, adicionou-se em cada tubo (ABI Prism optical plates and tubes, Applied Biosystems) 12,5 µl de 2X TaqMan Universal Master Mix (1X) [contendo AmpliTaq Gold 250U, AmpErase UNG, 10X Taqman Buffer A e dNTPs], 20X de primers alvos e sondas para as moléculas de interesse (GAPDH, TNF α ,) e no final, 5 µl de cDNA (100ng). A reação foi realizada em uma máquina de PCR TaqMan (TaqMan ABI Prism® 7000), com 1 ciclo a 50°C por 2 minutos, para a ativação da enzima AmpErase UNG, 1 ciclo a 95°C por 10 minutos para a ativação da AmpliTaq Gold DNA polimerase, e 50 ciclos contendo etapas de desnaturação a 95°C por 15 segundos, e anelamento e extensão em uma mesma etapa a 60°C por 1minuto. A detecção e análise dos

resultados foram feitas através do programa de detecção de seqüências amplificadas (ABI Prism® 7700 Sequence Detector).

4.5.3 Tipificação do HLA e dos receptores KIR

Foram coletados 15 ml de sangue periférico de cada indivíduo. O sangue foi levado no mesmo dia para o laboratório de HLA da UERJ, para as tipificações HLA classes I e II e determinação dos genes KIR pelas técnicas de reação em cadeia da polimerase com iniciadores (*iniciadores*) seqüência-específica (PCR-SSP) e de reação em cadeia da polimerase associada à hibridização reversa com oligonucleotídeos seqüência-específicos (PCR-RSSO), com *kits* de baixa e média resolução. Concentrados leucocitários (*buffy coat*), obtidos a partir da centrifugação do sangue periférico, foram congelados a -20°C até o momento da extração do DNA.

4.5.3.1 Extração do DNA

Para o isolamento do DNA foi utilizado o kit GFX *Genomic Blood DNA Purification* (Amershan Biosciences, LTD, UK). O isolamento do DNA foi feito a partir do concentrado leucocitário segundo o manual de instruções do fabricante que acompanha o produto (Amershan Biosciences, 2005).

O procedimento inicia-se com a lise dos eritrócitos. Para a precipitação dos leucócitos, centrifugar a 13000 rpm por 1 min (Microcentrífuga Eppendorff modelo 5415C) e remover o sobrenadante. Ressuspender totalmente as células, adicionar a solução de extração e incubar em temperatura ambiente por 5 minutos. Transferir a amostra para a coluna GFX e centrifugar a 9000 rpm (Microcentrífuga Eppendorff modelo 5415C) por 1 minuto. Descartar, por inversão, todo o líquido do tubo coletor. Adicionar a solução de lavagem na coluna GFX e centrifugar a 13000 rpm (Microcentrífuga Eppendorff modelo 5415C) por 3 min. Para a eluição do DNA, adicionar água ultrapura pré-aquecida diretamente sobre a matriz de fibras de vidro da coluna GFX, centrifugar a 9000 rpm (Microcentrífuga Eppendorff modelo 5415C) por 1 minuto para recolher o DNA purificado.

4.5.3.2 PCR – SSP

Este exame consiste em um método para tipificação HLA classe I e/ou II pela reação em cadeia da polimerase com iniciadores seqüência-específica (PCR-SSP). A metodologia de PCR-SSP baseia-se no princípio de que iniciadores de oligonucleotídeos com correspondência completa são utilizados de forma mais eficaz para amplificar uma seqüência-alvo pela *Taq* DNA polimerase recombinante do que um iniciador de oligonucleotídeos sem correspondência. Os pares de iniciadores são concebidos para apresentar apenas correspondências perfeitas com um único alelo ou grupo de alelos.

Sob condições de PCR estritamente controladas, os pares de iniciadores com correspondência perfeita traduzem-se na amplificação de seqüências-alvo (ou seja, um resultado positivo), enquanto pares de iniciadores sem correspondência não se traduzem em amplificação (ou seja, um resultado negativo). Depois do processo de PCR, os fragmentos de DNA amplificados são separados por eletroforese em gel de agarose e visualizados por coloração com brometo de etídio e exposição à luz ultravioleta.

A interpretação dos resultados de PCR-SSP baseia-se na presença ou ausência de uma banda visível no gel de agarose, correspondendo a um fragmento de DNA amplificado específico. Dado que a amplificação durante a reação de PCR pode ser influenciada adversamente por vários fatores (erros de pipetagem, DNA de baixa qualidade, presença de inibidores, etc.), existe um par de iniciadores de controle interno incluído em todas as reações de PCR. O par de iniciadores de controle amplifica uma região conservada do gene da β -globina humana, que está presente em todas as amostras de DNA que estão sendo testadas e é usada para confirmar a integridade da reação de PCR.

Os fragmentos de DNA amplificados dos pares de iniciadores de HLA específicos são menores do que o produto do par de iniciadores de controle interno, mas maiores do que a banda de iniciadores difusa e não incorporada. Por conseguinte, uma reação positiva para um alelo ou grupo de alelos de HLA específico é vista no gel como um fragmento de DNA amplificado entre a banda do produto do controle interno e a banda do iniciador não incorporado.

Para a preparação das amostras, a amostra de DNA para a análise de PCR-SSP deverá ser novamente suspensa em água ultra-pura estéril, submeter ao agitador e adicionar 1µl de água ultra-pura ao tubo de reação com controle negativo na placa de conjuntos de iniciadores. Adicionar *Taq* polimerase ao tubo contendo uma mistura de desoxirribonucleotídeos e tampão. Pipetar 9 µl desta mistura (desoxirribonucleotídeos, tampão e *Taq* polimerase) para o tubo de reação de controle negativo. Adicionar a amostra de DNA ao tubo contendo os desoxirribonucleotídeos, tampão e a *Taq* polimerase. Alíquotar 10 µl da mistura em cada tubo de reação, exceto no tubo de reação de controle negativo na placa de conjuntos de iniciadores. Acoplar a placa micro SSP ao termociclador (Perkin Elmer 9600).

Para a eletroforese em gel de agarose, adicionar uma solução com tampão e brometo de etídio para encher todos os poços do gel. Transferir 10 µl do material amplificado de cada poço para o gel de agarose a 2,5%. Submeter o material a uma corrida eletroforética a 150V por 3 a 5 minutos.

Na interpretação dos resultados, a banda de controle interno e a banda dos iniciadores não incorporados servem como marcadores de tamanho, sendo consideradas positivas quaisquer bandas visíveis entre os dois marcadores de tamanho. A ausência da banda de controle interno em uma reação aparentemente negativa invalida a interpretação do teste. A presença de banda positiva nas posições correspondentes aos controles negativos invalida o teste por indicar contaminação. A banda positiva encontra-se entre a banda de controle interno e a banda formada pelos *iniciadores* não incorporados.

O teste deve ser interpretado através da análise das bandas de tipificação positivas, que é feita com o auxílio das tabelas que acompanham os kits (worksheets) e com um software de interpretação (DNA LMT – One Lambda, INC, CA, USA).

4.5.3.3 PCR – RSSO

A técnica de PCR-RSSO (reação em cadeia da polimerase associada à hibridização reversa com oligonucleotídeos sequência-específicos) permite a

identificação dos alelos HLA e dos genes KIR pela utilização de sondas de oligonucleotídeos sequência-específicos ligadas a microesferas fluorescentes específicas, no DNA genômico previamente amplificado utilizando *iniciadores* adequados. Após a etapa de amplificação, os fragmentos de DNA são separados por eletroforese em gel de agarose e visualizados por coloração com brometo de etídio e exposição à luz ultra-violeta. O produto da PCR é desnaturado e neutralizado, permitindo assim a re-hibridização com sondas de oligonucleotídeos sequência-específicas imobilizadas em microesferas e posteriormente marcadas com estreptavidina conjugada com R-ficoeritrina (SAPE). A análise é realizada em um citômetro de fluxo utilizando o analisador LabScan 100 (plataforma LUMINEX®, One Lambda, INC, CA, USA), que identifica a intensidade de fluorescência da ficoeritrina em cada microesfera.

4.5.3.4 Amplificação do DNA

As amostras de DNA foram amplificadas pela reação da polimerase em cadeia, como já descrito anteriormente, para cada locus HLA específico (A, B, C, DRB1 e DQB1). Para os genes KIR, foram utilizadas três misturas de iniciadores: Exon 3 (grupo 1), Exon 5 (grupo 2), e Exon 7-9 (grupo 3). Após a amplificação das amostras, os fragmentos de DNA foram separados por eletroforese em gel de agarose e visualizados por coloração com brometo de etídio e exposição à luz ultravioleta e realizado hibridização das amostras; a seguir foi transferido o material para a placa de ELISA. A intensidade fluorescente (IF) captada pelo software coletor de dados da plataforma Luminex contém a IF para cada pérola por amostra. A reação positiva é definida pelo percentual de valores positivos para a sonda, maiores que os da sonda com valores de *cut-off* pré-ajustados. A reação negativa é definida como o percentual dos valores positivos menores que o valor de *cut-off*.

4.6 Avaliação estatística

A avaliação estatística foi feita com a aplicação do teste t de Student ou Mann Whitney para variáveis numéricas; do teste de McNemar para avaliar as variáveis categóricas. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para proporções e o dos Postos Sinalizados de Wilcoxon, do para avaliar a variação antes e depois das intervenções. O *coeficiente de correlação de Pearson* (r) foi utilizado para avaliar o grau de associação entre variáveis numéricas e o *Coeficiente de Correlação Intraclass*, conhecido como ICC, foi aplicado para testar a hipótese de concordância.

Para comparações das variáveis contínuas entre os diferentes grupos de faixa etária de início da doença (até 30 anos ou após esta idade) foi usado o teste U de Mann-Whitney. As variáveis dicotômicas ou categóricas foram comparadas entre esses grupos utilizando-se o teste qui-quadrado.

Para as comparações das variáveis numéricas entre três categorias de prurido (ausente, moderado e intenso) foi realizada a análise de variância ANOVA (idade) ou de Kruskal-Wallis (demais variáveis). Para as categorias que diferem entre si, foi aplicado o teste de comparações múltiplas baseado na estatística de Kruskal-Wallis.

Para as freqüências HLA foram criadas tabelas 2x2 para a análise comparativa das proporções de cada grupo alélico determinado, em pacientes e controles. As diferenças entre os grupos foram avaliadas através do teste de *qui-quadrado* (χ^2) ou do teste *exato de Fisher*, considerando como significativo um $p < 0,05$. A análise da associação entre a presença dos grupos alélicos determinados e a presença ou não de doença foi feita através da estimativa da razão de chances (RC) e intervalo de confiança a 95%, pelo método de Mantel e Haenzel. Os mesmos métodos foram empregados para o cálculo das freqüências dos genes KIR. Para a pesquisa dos haplótipos HLA foi usado um programa de análise estatística de genética em populações, o Arlequin versão 3.01. Os haplótipos mais comuns no grupo de pacientes foram comparados com os mesmos no grupo controle, utilizando o Programa InStat 3. Para a comparação das freqüências dos haplótipos nos dois grupos foi empregado o teste exato de

Fisher. A razão de chances (RC), o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e o nível de significância estatística (valor p) foram calculados para cada haplótipo presente em pelo menos 3 pacientes. O critério de determinação de significância foi de 5% e o poder do teste foi de 80%.

A análise estatística foi processada pelo software estatístico SAS® System ou pelo “Graph Pad Prism” versão 3.00 para Windows (GraphPad software, San Diego, CA). Estabeleceu-se o nível de significância em 95% ($p \leq 0,05$).

5 RESULTADOS

Os resultados são apresentados pelo agrupamento dos diferentes trabalhos, relacionados a cada objetivo.

5.1 CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DA PSORÍASE E SUA IDADE DE INÍCIO, REVISANDO SEUS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS COM ÊNFASE NO PRURIDO, NAS ALTERAÇÕES ARTICULARES, NAS DOENÇAS ASSOCIADAS E NOS MASTÓCITOS DO INFILTRADO INFLAMATÓRIO

5.1.1 ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES NA PSORÍASE

Carneiro, Sueli Coelho da Silva [dissertação] Rio de Janeiro, UFRJ, Faculdade de Medicina, 1983. X,148 f.

5.1.1.1 PSORÍASIS: A STUDY OF OSTEOARTICULAR INVOLVEMENT IN 104 PATIENTS

Carneiro SCS, Oliveira MLW, Vianna U, Miranda MJ, Azulay RD, Carneiro CS. F Med (BR), 1994;109(4):121-5

5.1.1.2 PSORIATIC ARTHROPATHY SUBGROUPS. A NEW POINT OF VIEW

Carneiro SCS, Oliveira MLW, Vianna U, Miranda MJ, Azulay RD, Carneiro CS. F Med (BR), 1994;109(5-6):203-7

Objetivos e métodos

Estudar 104 pacientes seqüenciais com diagnóstico de psoríase, procurando detectar alterações osteoarticulares que pudessem ter associação com a mesma. Agrupando-as em: 1) artralgia; 2) artrite (monoartrite, oligoartrite assimétrica, acometimento de interfalangeanas distais, poliartrite tipo reumatóide, artropatia erosiva/mutilante); espondilite; gota secundária; outras formas.

Resultados

Foram avaliados 159 mulheres (55,77%) e 45 (44,23%) homens, dos quais 85 (82,69%) eram brancos. A idade média foi de 49,80 anos. A faixa etária de maior concentração foi de 51 a 60 anos. O comprometimento cutâneo variou de 2 meses a 45 anos (média de 9,42 anos) e comprometimento osteoarticular, de 1 semana a 20 anos (média de 3,43 anos). Setenta e sete pacientes (74,04%) apresentaram comprometimento osteoarticular clínico e radiológico. Em 13 pacientes (12,5%) evidenciaram-se alterações osteoarticulares radiológicas sem manifestações clínicas e 14 pacientes (13,46%) só apresentaram comprometimento da pele.

Lesões em placas foram vistas em 84 pacientes (80,77), Associação de diferentes tipos morfológicos foi vista em quase metade dos pacientes. O comprometimento ungueal foi visto em 68 pacientes (65,38%) e mais da metade tinham todas as unhas acometidas. Comprometimento de interfalangeanas distais foi visto em 12 pacientes – 8 com alterações inflamatórias e 4 com alterações degenerativas. Alterações radiológicas foram observadas em 89 pacientes. Nas articulações periféricas encontraram-se aumento de partes moles, cistos subcondrais, desaparecimento dos tufos, reabsorção das falanges distais, diminuição do espaço articular, esclerose ósseas formação de osteófitos, calcificações periarticulares, ossificação de inserções tendinosas, osteoporose (pacientes idosos, pós-menopausa ou em uso de corticosteróides). Na coluna vertebral encontraram-se sindesmófitos, parassindesmófitos, sindesmófitos mistos, osteófitos, osteófitos hiperostóticos, calcificações paravertebrais, esclerose

óssea, diminuição do espaço intersomático e articular. Nas articulações sacroilíacas, os achados mais freqüentes foram erosões, esclerose óssea e desaparecimento de espaço articular.

O fator reumatóide foi positivo em 3 pacientes.; hiperglicemia foi vista em 13 pacientes (12,5%), hiperuricemia, em 14 (13,46%), anormalidades na migração eletroforéticas das proteínas, em 39 (37,5%), alterações das transaminases, em 6 (5,78%), alteração do lipidograma, em 13, (12,50%). Sinovianálise feita em 3 pacientes com monoartrite, mostrou cristais de monourato de sódio ao microscópio de luz polarizada em apenas 1 caso (gota secundária)

Artralgias foram queixa de 19 pacientes, principalmente das interfalangeanas proximais e distais, da coluna lombar e dos joelhos, acompanhadas de rigidez matinal de pequena duração.

Alterações inflamatórias foram vistas em 18 pacientes (17,31%). Destes, 16 (88,89%) apresentavam alterações articulares periféricas e onze pacientes tinham acometimento axial. Nove pacientes apresentavam comprometimento articular periférico e axial concomitantes.

Alterações degenerativas foram vistas em 52 pacientes (50%), dos quais 33 tinham manifestações axiais e 19 periféricas. Alguns pacientes apresentam comprometimento axial e periférico concomitantes.

Alterações periarticulares foram vistas em 17 pacientes (16,35%), traduzidas por tendinite calcificada de ombros, tendinite de Aquilles, e esporão do calcâneo.

As causas emocionais foram referidas 48 vezes, os traumatismos físicos, 11 vezes e variação de temperatura 10 vezes. Noventa e seis pacientes (92,30%) apresentavam traços de depressão (labilidade emocional, alteração do ritmo do sono e do apetite, indisposição matinal, fadiga crônica).

A história familiar para psoríase foi positiva em 14 pacientes (13,46%). Oito pacientes tiveram história familiar de diabetes melitus. Em relação a doenças associadas, 25 pacientes (24,04%) tinham diabetes melitus, 24 (23,08%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica e 23 (22,11%) obesidade. A estrongiloidíase apareceu em 6 pacientes e em 13, lesões micóticas ungueais por cândida.

5.1.2 AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA ENTRE PSORÍASE, FORMAS CLÍNICAS E MANIFESTAÇÕES ARTICULARES EM PACIENTES DO HUCFF/UFRJ – 1993 A 1997

Pretti FMN, Iwamoto A, Cruz A, **Carneiro SCS**, Pereira Jr AC.
Anais do 53º Congresso Brasileiro de Dermatologia. 1998
&
Rev Bras Reumatol 1998; 38 (supl.1):S70

5.1.2.1 Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations.

Aslanian FMNP, Lisboa FFCB, Iwamoto A, **Carneiro SCS** . J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19:134-146

Objetivos e métodos

Analisar as formas clínicas da psoríase e associar o envolvimento articular em 106 pacientes acompanhados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho nos anos de 1993 a 1997.

Resultados

A idade media da população estudada foi de 48 anos. Não houve diferença significativa entre sexo em relação à doença articular. Vinte e quatro por cento dos pacientes tiveram alguma queixa articular e alguns apresentaram mais de uma forma clínica (gráficos 1 e 2) A queixa mais freqüente foi artralgia (95,4%) seguida de artrite (39%). A forma oligo/poliarticular foi predominante. As articulações mais comprometidas foram os joelhos (57%), as pequenas articulações das mãos (56%) e dos pés (50%), punhos (23%), tornozelos (23%), ombros (19%); sacroileíte e espondilite (18%). O acometimento cutâneo precedeu o articular em mais de 50% dos casos e foi simultâneo em 40%. Houve uma alta

incidência (50%) de envolvimento articular em pacientes com mais de 10 anos de doença. Vinte por cento dos pacientes com artrite evoluíram com deformidade articular a despeito do tratamento regular e intensivo. As alterações ungueais se correlacionam com doença articular (tabela 1 e gráfico 2)

Gráfico 1: Formas clínicas da psoríase

Tabela:1 Variantes da psoríase em pacientes com psoríase e artrite psoriásica

	Psoríase cutânea	Artrite psoriásica	Teste de Fisher
Ungueal	77%	100%	$p=0,05$
Placas	76%	56%	$p=0,05$
Eritrodérmica	19%	39%	$p=0,05$
Gutata	13%	8%	NS
Pustulosa	9%	41%	$p=0,0007$
Outras	2%	8%	NS

Gráfico 2 - Variantes da psoríase em pacientes com artrite e sem artrite.

5.1.3 PERFIL DOS PACIENTES COM PSORÍASE ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO (UFRJ) NO PERÍODO DE 1998 A 2000

Pinheiro, EM, Batista, MVF, Lago EHJ, Lisboa FFCB, **Carneiro SCS**, Filgueira AL. Bol da SRRJ.2003;31(107):20-3.

Objetivo e Métodos

Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com psoríase atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ) nos anos de 1998 a 2000, através da análise de 85 prontuários, a partir do registro no Serviço de Anatomia Patológica.

Resultados

Dos 85 pacientes, 32 (37,6%) eram do sexo feminino e 53 (62,4%) do

sexo masculino, distribuídos pelas diferentes faixas etárias. A idade média foi 40 anos. O número de brancos e pardos correspondeu a 80,4%. A maioria dos pacientes (61) apresentavam entre dez e vinte anos de doença. A forma mais prevalente foi em placas (36 pacientes-42,4%). A forma artropática (artralgias e/ou artrite ou espondilite) foi encontrada em 16,55 dos pacientes, e o joelho foi a articulação mais acometida em mais de 50% das vezes, seguida das pequenas articulações das mãos e dos pés, ombros, punhos e tornozelos. O prurido moderado a intenso foi queixa de metade dos pacientes. Os fatores mais vezes relacionados foram estresse emocional e inverno. História familiar positiva para psoríase esteve presente em seis pacientes e para diabetes mellitus em cinco. O perfil psicológico que mais chamou atenção foi o de depressão. Não houve associação estatisticamente significativa entre sexo, idade, cor e as formas clínicas ($p>0,05$).

5.1.4 PERFIL DOS PACIENTES COM PSORÍASE ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE IMUNOSSUPRESSORES DO SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO NO PERÍODO DE SETEMBRO DE 2003 A FEVEREIRO DE 2004

Sousa AB, Santos LC, Azulay-Abulafia L, **CarneiroSC**. Bol.da SRRJ.2004;32(114): 7-9

Objetivos e métodos

Avaliar o perfil epidemiológico de 80 pacientes com psoríase atendidos no período de setembro de 2003 a fevereiro de 2004 e estimar a percentagem de pacientes com queixa articular.

Resultados

Trinta e sete pacientes (46,2%) eram do sexo masculino e 43 (53,75%) do feminino, com relação de 1:1,2, distribuídos nas diferentes faixas etárias, sendo que 40 (50%) deles tinham entre 41 e 60 anos. Os brancos eram 58,7% dos

casos. Vinte e oito pacientes (35%) tinham entre 10 e 20 anos de doença e 52 (64,08%) mais de dez anos de evolução. A psoríase em placas foi o tipo mais encontrado. Eritrodermia em 28,7% levou a internação hospitalar. O acometimento ungueal esteve presente em 66 (82,5%) dos pacientes, comprometendo várias unhas. O PASI variou de 0 a 47 sendo maior ou igual a 18 em 23 (28,7%) dos pacientes. Tratamento sistêmico foi administrado a 91,5% dos pacientes e 42 (57,3%) utilizaram mais de três e 26(35,6%) mais de quatro medicações. Os medicamentos mais utilizados foram acitretina, em 49 (61,25%) dos pacientes, o metotrexato, em 43 (53,75%) e ciclosporina, em 32 (40). A fototerapia foi feita em 41 (51,25%) pacientes, e a puvaterapia em 31 deles. Sessenta e sete pacientes (83,75%) queixavam-se de prurido leve a intenso. Cinquenta e um pacientes (63,75%) relataram melhora das lesões cutâneas com o sol e 39 (48,75%), no verão; o estresse emocional foi implicado como fator desencadeador ou agravante em 82,5% (66 pacientes). O fumo não foi relacionado com a doença na maioria dos pacientes fumantes e quatro citaram o álcool como agravante. A história familiar positiva esteve presente em 30 pacientes (37,5%). A queixa articular variou de artralgia, artrite até deformidades articulares e foi referida por 52 pacientes (65%) sem predominância significativa entre os sexos (42,3% dos homens e 57,6% das mulheres) sendo mais comum naqueles com mais de dez anos de evolução. O exame radiológico foi realizado em 38 pacientes e alterações radiológicas compatíveis com artrite psoriásica ocorreram em 15 (39,4%). O fator reumatóide foi pesquisado em 14 pacientes e foi positivo em 3 indivíduos em títulos fracos. O lipidograma foi encontrado alterado em nove pacientes e o aumento do ácido úrico em dois.

5.1.5 O PRURIDO NA PSORÍASE: CORRELAÇÃO CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA

Camila Lima Moreira Eiras de Araújo. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2006. xxii, 71 f. : il. ; 31 cm.

Orientadoras: **Sueli Coelho da Silva Carneiro**/Tullia Cuzzi

Dissertação (Mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2006.

Objetivos e métodos

Correlacionar o prurido com os achados clínicos em 61 pacientes; identificar e registrar as alterações histopatológicas epidérmicas e dérmicas que caracterizam a psoríase; correlacionar às alterações histológicas com a presença do prurido; quantificar morfometricamente os mastócitos presentes no infiltrado inflamatório da lesão histológica da psoríase e correlacioná-los com o prurido.

Os cortes histológicos foram corados pela técnica de Giemsa e azul de toluidina para evidenciação dos mastócitos. A quantificação dos mastócitos foi determinada em cortes longitudinais, observados à microscopia óptica numa área-teste de $49000 \mu\text{m}^2$. A contagem foi feita usando-se ocular Nikon (CFWx10) contendo sistema teste M42 – Tonbridge Kent – (WEIBEL, 1979). Os mastócitos corados pelo azul de toluidina foram contados em 10 diferentes campos microscópicos aleatórios, com objetiva de 40x. Somente foram considerados os mastócitos íntegros, cujo núcleo era passível de identificação, e que não cruzavam as linhas do sistema teste.

Resultados

A idade variou de 24 a 77 anos, com média de 47,48. O sexo masculino foi representado por 36 pacientes (59,02%) e o feminino por 25 (40,98%). Quarenta e quatro pacientes eram brancos (72,13%). O perfil psicológico foi considerado alterado (ansiedade ou depressão) em 42 (68,85%) pacientes e não alterado em 19 (31,15%). O PASI variou de 8,00 a 41,70, com média de 17,36 ($\pm$

6,99). O espessamento epidérmico variou de 0,39 a 0,81 mm, com média de 0,44 ($\pm 0,39$) mm. O número de mastócitos por campo variou de 0,30 a 2,80 células com média de 1,30 ($\pm 0,62$). O prurido esteve ausente em 16 pacientes (26,23%), moderado em 23 (37,7%) e intenso em 22 (36,07%).

A tabela 1 mostra o n, a média, o desvio padrão, a mediana, o mínimo e o máximo da variável idade segundo o prurido (não houve diferença significativa na variação da idade segundo o prurido ($p=0,33$)).

Tabela 2 - Análise descritiva e estatística da variação da idade segundo o prurido.

Variável	Prurido	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade	Ausente	16	51,625	11,441	50	30	69
	Moderado	23	45,347	16,339	43	24	77
	Intenso	22	46,681	10,544	47	27	73

Dos 36 pacientes do sexo masculino 11 (30,56%) não se queixavam prurido, 15 (41,67%) de prurido moderado e 10 (27,78) prurido intenso. Dos 25 pacientes do sexo feminino 5 (20%) não apresentavam prurido, 8 (32%) prurido moderado e 12 (48%) prurido intenso. Não houve diferença estatística ($p=0,26$).

Dos 44 pacientes brancos, 10 (22,73%) não apresentaram prurido, 16 (36,33%) prurido moderado e 18 (40,91%) prurido intenso. Entre os 17 pacientes não brancos, 6 (35,29%) não relataram prurido, 7 (41,18%) prurido moderado e 4 (23,54%) prurido intenso. Não houve diferença estatística ($p=0,41$).

Dos 42 pacientes com o perfil psicológico alterado, 8 (19,05%) não apresentaram prurido, 18 (42,86%) prurido moderado e 16 (38,10%) prurido intenso. Naqueles sem alteração do perfil psicológico, 8 (42,11%) não apresentaram prurido, 5 (26,32%) prurido moderado e 6 (31,58%) prurido intenso. Também não houve diferença estatística ($p=0,16$).

A tabela 3 fornece o n, a média, o desvio padrão, a mediana, o mínimo e o máximo da variação do PASI segundo o prurido (não houve diferença significativa na variação do PASI entre os grupos estudados ($p=0,68$)).

Tabela 3 - Análise descritiva e estatística da variação do PASI segundo o prurido.

Variável	Prurido	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	P valor
PASI	Ausente	16	17,806	9,092	16,8	8,6	41,7	0,68
	Moderado	23	16,369	5,767	17	8,6	30,9	
	Intenso	22	18,068	6,619	18,2	8	30	

Histopatologia

A tabela 4 mostra a distribuição da frequência das alterações histopatológicas encontradas (não houve diferença estatística em relação à presença ou ausência do prurido)

Tabela 4 - Distribuição das alterações histológicas.

Alterações histológicas	nº	%
Hiperceratose	61	100%
Paraceratose	61	100%
Microabscesso de Munro ou Pústula espongiforme de Kogoj	43	61%
Hipo/agranulose	58	95%
Acantose	61	100%
Adelgaçamento suprapapilar	61	100%
Capilares ectasiados	61	100%
Infiltrado inflamatório	61	100%

O infiltrado inflamatório era composto predominantemente por células mononucleadas, tanto na localização perivascular quanto na epiderme. Extravasamento de hemácias, e eosinófilos foram vistos freqüentemente. A presença destas células também não se correlacionaram com a presença do prurido. As mitoses foram encontradas facilmente em localização suprabasal. O microabscesso de Munro/pústula espongiforme de Kogoj estava presente em 61% dos casos. Nestes pacientes, 23,2% não relataram prurido, 34,9% prurido moderado e 41,9% intenso. Estes achados histológicos não apresentaram associação significativa com o prurido ($p=0,16$)

A tabela 5 mostra o n, a média, o desvio padrão, a mediana, o mínimo e o máximo da variável espessura epidérmica segundo o prurido (não houve associação significativa entre espessura epidérmica e o prurido ($p=0,15$)).

Tabela 5 - Análise descritiva e estatística da variação da espessura epidérmica segundo o prurido.

Variável	Prurido	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Espessura epidérmica	Ausente	16	0,396	0,155	0,349	0,270	0,765
	Moderado	23	0,416	0,136	0,375	0,171	0,741
	Intenso	22	0,487	0,181	0,445	0,162	0,810

A tabela 6 mostra o n, a média, o desvio padrão, a mediana, o mínimo e o máximo da variável mastócitos por campo segundo o prurido. Foi encontrada associação significativa ($p = 0,008$).

Tabela 6 - Análise descritiva e estatística da variação do número de mastócitos por campo segundo o prurido. $p 0,008$

Variável	Prurido	n	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Mastócitos / Campo	Ausente	16	0,95	0,690	0,8	0,3	2,7
	Moderado	23	1,539	0,623	1,3	0,9	2,8
	Intenso	22	1,304	0,451	1,3	0,7	2,6

Usando o teste de comparações múltiplas, ao nível de 5%, também foi encontrada diferença significativa entre prurido ausente e moderado e o prurido ausente e intenso (gráfico de *boxplots* onde o p-valor mostrou significância estatística)

Gráfico 3. Número de mastócitos por campo segundo o prurido

Foi feita uma apreciação semiquantitativa (dados não mostrados) e morfológica dos mastócitos (MCs) presentes no infiltrado inflamatório, sobretudo no corpo papilar, ao redor de vasos superficiais e eventualmente em posição subepitelial. Quando localizados ao redor dos vasos, em geral apresentavam-se ovalados ou levemente alongados (figura 1), enquanto na derme papilar alongada, adquiriam citoplasma abundante e morfologia nitidamente dendrítica (figura 2). Quando em posição subepitelial as células também tendiam a ser alongadas ou dendríticas

Figura 1 - Fotomicrografia de mastócitos ovalados ou levemente alongados ao redor de vasos (Giemsa; objetiva X40)

Figura 2 – Fotomicrografia de mastócitos de aspecto dendrítico localizados no corpo papilar

5.1.6 ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO CLÍNICO-COMPARATIVO: PSORÍASE DE INÍCIO PRECOCE E TARDIO

Fátima Pessanha Fagundes. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2007.xiii, 111 f:il.;31cm

Orientadores: **Sueli Coelho da Silva Carneiro**/Absalom Lima Filgueira

Dissertação (Mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2007.

Objetivos e métodos

Distinguir um padrão clínico-evolutivo e de história familiar entre a psoríase de início precoce, (antes de 30 anos: Tipo I), e a doença que se inicia tardiamente (após 30 anos: Tipo II).

Resultados

Foram entrevistados e examinados 259 pacientes com psoríase, com idade média de 48, 4010 anos (dp 13,98079) e mediana de 49, 8361 anos (14,41 – 79,58 anos). O sexo masculino foi representado por 147 pacientes (56,8%) e o feminino por 112 (43,2%). O PASI médio foi 8,0320, a mediana 5,4000 (dp 8,71056). A idade média de início da doença cutânea foi de 35,7237 (dp 14,64360), e a mediana 34,0000. A média do tempo de evolução foi de 13 anos, e a mediana 10. A média do maior período de remissão foi de 41,1004 (dp 96,76408), com mediana de 8,0000. Não houve diferença significativa entre os dois sexos quanto ao tempo de evolução e idade média dos pacientes.

As pacientes do sexo feminino apresentaram um início de doença mais precoce ($p<0,05$), e PASI significativamente menor ($p<0,05$). Houve também uma tendência não estatisticamente significativa das pacientes do sexo feminino apresentarem um tempo maior de remissão e uma menor utilização de medicações sistêmicas (tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição comparativa por sexo.

Com relação à cor, 132 (51%) dos pacientes brancos, 14(16,2%) negros, 70(27%) pardos e 1 (0,4%) amarelo.

Parâmetros	Sexo feminino	Sexo Masculino	p valor
Idade de início da doença	33,5804 (dp16,11593)	37,3793 (dp13,21671)	0,029
Média do maior período de remissão (semanas)	46,8713 (dp 92,24084)	36,4000 (dp100,42333)	0,101
PASI	6,3982 (dp 6,52870)	9,2769 Dp 6,3982	0,012
Uso de Medicamentos sistêmicas	0,8482 (dp 0,91247)	1,04776 (dp 0,98852)	0,960

O comprometimento articular esteve presente em 30,8% (n=80) dos pacientes, dos quais em 75,0% foi posterior ao acometimento da pele, concomitante em 16,35 e anterior em 8,8%

Ocorreram episódios de eritrodermia em 29,7% (n=77) dos pacientes e internações relacionadas à doença em 20,5% (n=53).

Os tratamentos prévios utilizados pelos pacientes estão descritos na tabela 8. Quarenta e três pacientes já haviam utilizado PUVA (16,6%) e 4 pacientes UVB (1,5%).

Tabela 8 - Medicamentos tópicos

Medicamentos Tópicos	n(%)
Análogos de vitamina D3	45 (17,4%)
Derivados de alcatrão	163(62,9%)
Corticóides	155(59,8%)
Emolientes	166(64,1%)
Tazaroteno	06(2,3%)

Os medicamentos utilizados pelos pacientes para tratamento da psoríase (além do oxсорalen naqueles que realizaram fototerapia) estão na tabela 9; as doenças associadas, na tabela 10 e a história familiar na tabela 11.

Tabela 9. Medicamentos sistêmicos

Medicamentos	n(%)
Metotrexato	124(47,8%)
Ciclosporina	29(11,2%)
Retinóide	37(14,3%)
Corticóide	46(17,8%)
Dapsona	13(5,00%)
Pentoxifilina	04(1,50%)

Tabela 10. Doenças associadas

Doenças Associadas	n(%)
Diabetes mellitus	26(10%)
Alcoolismo	8(3,10%)
Depressão	61(23,6%)
Dislipidemia	63(24,3%)
Hipertensão	83(32,0%)
Hepatopatia	13(5,00%)

Tabela 11. História Familiar

História familiar	N(%)
Psoríase	69(26,6%)
Diabetes	70(27,0%)
Alcoolismo	18(6,90%)
Depressão	15(5,80%)
Dislipidemia	30(11,6%)
Hipertensão	84(32,4%)

O número total dos pacientes questionados em relação ao prurido foi de 241, e dentre estes, 77,17% (n= 186) referiram a presença do sintoma. O prurido foi considerado, leve a moderado em 44,81% (n=108) e intenso em 32,36% (n=78). A frequência do prurido foi, diária em 48,38% (n=90), semanal em 18,27% (n=34) e menos que semanal em 22,58% (n=42). Este dado não esteve disponível para 10,75% (n=20) dos pacientes que apresentavam prurido.

O fenômeno de Koebner foi considerado desencadeante de psoríase por 31,3% (n=81) dos pacientes, o fator emocional, por 82,2% (n=213) dos pacientes e a faringite, por 10,4% (n=27).

Dados descritivos: psoríase tipo I e tipo II

Foram incluídos na análise comparativa 257 pacientes.

Nos 102 pacientes em que a doença se iniciou até 30 anos: 52,9% (n=54) eram do sexo feminino e 47,1% (n=48) do sexo masculino. Nos 155 pacientes em que a doença se iniciou acima de 30 anos, 37,4% (n=58) eram do sexo feminino e 62,6% (n=97) do sexo masculino. Esta distribuição apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

A distribuição por cor dos dois grupos foi similar, 55% de brancos, 30% de pardos e 15% de negros. As tabelas 12 e 13 e 14 resumem os dados referentes à idade, tempo de evolução e gravidade da doença, nos dois grupos.

Tabela 12. Idade: psoríase tipo I e tipo II

		Tipo I	Tipo II
Idade	Média	38,2017	55,4372
	Mediana	37,7431	55,3083
	Dp	11,93399	10,12633
	Mínimo	14,41	33,27
	Máximo	64,75	79,58

Dp: desvio padrão

Tabela 13. Tempo de evolução: psoríase tipo I e tipo II

		Tipo I	<i>Tipo II</i>
Tempo de evolução	Média	16,9886	10,6090
	Mediana	16,0000	10,0000
	Mínimo	2,00	1,00
	Máximo	45,00	44,00

Parâmetros de gravidade:

Tabela 14 – Comparação entre os parâmetros de gravidade

Eventos	Tipo I	Tipo II	p
Eritrodermia	37(36,3%)	40(25,8%)	0,073
Internação	22(21,6)	31(20,0%)	0,761
Remissão	57(62%)	72(54,1%)	0,244
Uso de medicamentos sistêmicos	67(65,7%)	92(59,4%)	0,307
Presença de artropatia	30(29,4%)	50(32,3%)	0,630

Houve uma maior tendência de episódios de eritrodermia, de remissões e de utilização de medicamentos sistêmicos nos pacientes do tipo I. Não houve diferença entre os dois grupos quanto à presença de artropatia.

Os pacientes do tipo I apresentaram um valor médio de PASI um pouco maior que aqueles do tipo II, uma duração um pouco maior na média de seu maior período de remissão e uma média um pouco maior de uso de medicações sistêmicas (tabela 15). Estes resultados, contudo não atingiram significância estatística.

Tabela 15. Dados comparativos entre psoríase tipo I e II: remissão. PASI e uso de medicações sistêmicas

Parâmetros	Tipo I	Tipo II	pvalor
Média do maior período de remissão* (dp)	42,1739 (64,40371)	40,3579 (114,14185)	0,082
PASI (dp)	8,8176 (9,25697)	7,3916 (8,25053)	0,179
Uso de Medicações sistêmicas (dp)	1,0490 (0,98882)	0,8968 (0,94095)	0,207

*unidade do tempo de remissão: semanas.

Dp: desvio padrão

Tratamento

Em relação aos medicamentos de uso tópico, os pacientes do tipo I apresentaram um uso significativamente maior de análogos de vitamina D3 ($p < 0,05$), assim como uma tendência ao maior uso de corticóides tópicos.

Em relação à fototerapia, o PUVA foi utilizado por 18,6% ($n=19$) dos pacientes tipo I e 15,5% ($n=24$) dos pacientes tipo II ($p=0,509$). O UVB foi utilizado por apenas 2 pacientes (2%) do tipo I e 2 pacientes do tipo II (1,3%).

($p=0,671$).

As drogas utilizadas pelos dois grupos estão sumarizadas de forma comparativa na tabela 16. Observa-se que houve um maior uso significativo de ciclosporina pelos pacientes do tipo I ($p<0,05$).

Tabela 16 - Uso de medicamentos sistêmicos, dados comparativos entre psoríase tipo I e II.

Medicamento	Tipo I	Tipo II	p
Metotrexato	51(50,0%)	72(46,5%)	0,577
Ciclosporina	17(16,7%)	12(7,7%)	0,027
Retinóide	15(14,7%)	22(14,2%)	0,909
Corticóide	18(17,6%)	27(17,4%)	0,963
Dapsona	6(5,9%)	6(3,9%)	0,455

As doenças associadas pesquisadas estão colocadas na tabela a seguir(17): Houve uma prevalência maior de diabetes e hipertensão nos pacientes com psoríase do tipo II.

Tabela 17. Doenças associadas, psoríase tipo I e II

Doenças Associadas	Tipo I	Tipo II	p
Diabetes mellitus	6(5,9%)	20(12,9%)	0,068
Alcoolismo	3(2,9%)	5(3,2%)	0,898
Depressão	26(25,5%)	35(22,6%)	0,592
Dislipidemia	19(18,6%)	44(28,4%)	0,075
Hipertensão	22(21,6%)	60(38,7%)	0,004

Na história familiar, observou-se que não houve diferença entre os dois grupos quanto à presença de psoríase. Os pacientes com psoríase do tipo I apresentaram uma prevalência significativamente maior de história familiar de depressão ($p<0,05$) (tabela 18).

Tabela 18 - História familiar, dados comparativos: psoríase tipo I e II

Doenças	Tipo I	Tipo II	p
Psoríase (parente em 1º Grau)	18(17,6%)	30(19,4%)	0,731
Psoríase (qualquer familiar)	21(20,6%)	31(20,0%)	0,909
Diabetes mellitus	29(28,4%)	41(26,5%)	0,727
Alcoolismo	08(7,8%)	10(6,5%)	0,669
Depressão	10(9,8%)	5(3,2%)	0,028
Dislipidemia	12(11,8%)	18(11,6%)	0,970
Hipertensão	39(38,2%)	44(28,4%)	0,099

Gráfico 4 - Distribuição das lesões cutâneas, dados comparativos psoríase tipo I e II

O prurido se apresentou, em relação à intensidade, de forma bastante semelhante nos dos grupos, mas se apresentou de forma diáira em um prcentual significativamente maior nasqueles pacientes com psoríase do tipo II ($p=0,036$)

O fenômeno de Koebner teve tendência a ser o fator desencadeante com maior freqüência no grupo dos pacientes do tipo I, porém este dado não alcançou significância estatística. Já a faringite esteve presente de forma significativamente superior no grupo dos pacientes do Tipo I ($p<0,05$). O estresse esteve presente em uma freqüência um pouco maior no grupo de início tardio. Os pacientes com psoríase tipo I apresentaram um acometimento significativamente maior de tronco ($p<0,05$), enquanto os pacientes com psoríase tipo II apresentaram um acometimento significativamente maior de região sacra ($p<0,05$), e uma tendência

a maior acometimento de joelhos e cotovelos. Estes dados estão sumarizados no gráfico 3 e na tabela 19. A morfologia das lesões está discriminada na tabela 5-24

Tabela 19 Distribuição das lesões cutâneas: dados comparativos entre psoríase tipo I (início precoce) e II (início tardio)

Localização	Tipo I	Tipo II	Teste Qui-quadrado	p
Couro cabeludo	63(61,8)	95(61,3)	0,006	0,939
Tronco	68(66,7)	78(50,3)	6,697	0,010
MMSS	54(52,9)	80(51,6)	0,043	0,835
Cotovelos	52(51,0)	87(56,1)	0,657	0,418
MMII	58(56,9)	83(53,5)	0,273	0,601
Joelhos	38(37,3)	72(46,5)	2,125	0,145
Palmo-plantar	17(16,7)	18(11,6)	1,336	0,248
Região sacra	19(18,6)	51(32,9)	6,326	0,012
Flexuras	10(9,8)	13(8,4)	0,152	0,697
Mucosas	01(1,0)	03(1,9)	0,366	0,545
Genitália	8(7,8)	13(8,4)	0,024	0,876
Face	16(15,7)	21(13,5)	0,228	0,633
Unhas	35(34,3)	53(34,2)	0,00	0,984

Tabela 20. Morfologia das lesões, dados comparativos: psoríase tipo I e II p=0,006

Morfologia	Tipo I	Tipo II
Eritrodérmica	2(2,2)	1(0,7)
Eritrodérmica e pustulosa	1(1,1)	
Gutata	12(12,9)	3(2,2)
Placas	70(75,3)	127(93,4)
Placas e pustulosa		1(0,7)
Placas e eritrodérmica	2(2,2)	1(0,7)
Placas e gutata	6(6,5)	3(2,2)
Total de pacientes	93	136

5.2 ESTUDO DAS FREQUÊNCIAS HLA E DOS GENES KIR

5.2.1 PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA: ESTUDO DAS FREQUÊNCIAS HLA E DOS GENES KIR EM UMA POPULAÇÃO MISCIGENADA

Flavia de Freire Cassia. Rio de Janeiro: UFRJ/Faculdade de Medicina, 2006. xiii, 133 p.il.
Orientadores: **Sueli Coelho da Silva Carneiro** e Absalom Lima Filgueira.
Tese (Doutorado) – UFRJ / Faculdade de Medicina/ Dermatologia, 2006.

5.2.1.1 *Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens*

Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, Pontes LF, Filgueira AL, Porto LCS. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21:303-10

Objetivos e métodos

Tipificar os grupos alélicos dos loci das classes I (A, B e C) e II (DR e DQ) do HLA (Human Leukocyte Antigen) e os genes KIR de pacientes brasileiros com psoríase em placas, com ou sem artrite, acompanhados nos ambulatórios do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, e compará-los com um grupo controle pareado quanto à origem étnica, sexo e idade. Pacientes e controles responderam a um questionário sobre a origem étnica que incluiu dados sobre a cor e nacionalidade dos participantes, bem como de três gerações antecessoras (pais, avós e bisavós). Com isso, pacientes e controles foram divididos posteriormente nas seguintes categorias: brancos, mestiços/brancos, mestiços/índios, mestiços/negros e negróides. Casos e controles foram pareados em relação à idade, sexo e origem étnica.

Resultados

Foram incluídos 55 pacientes com psoríase vulgar e 134 controles. A idade média dos pacientes foi de 42,4 anos (dp 10,5262) enquanto a mediana foi de 43, 0 anos (19,0 - 63,0 anos). A idade média dos controles foi de 40,5 anos (dp 8,5423) e a mediana 41,5 anos (22,0 - 59,0 anos). Houve 23 (41,8%) pacientes do sexo feminino e 32 (58,2%) do sexo masculino e no grupo controle, 65 (48,5%) do sexo feminino e 69 (51,5%) do sexo masculino. Os grupos mostraram-se comparáveis ($p > 0,05$) em relação à idade, sexo e origem étnica. Dos pacientes, dezessete (30,9%) tiveram história familiar positiva para psoríase, 18 (32,7%) já foram internados por causa da psoríase, 24 (43,6%) tiveram um ou mais episódios de eritrodermia (psoríase eritrodérmica) e 43 (78,2%) usam ou já usaram algum tratamento sistêmico para a doença. Dos 43 com história de tratamento sistêmico, 19 têm artrite e 23, história de eritrodermia, sendo que apenas 10 tinham história de eritrodermia e artrite. A idade média do início da doença foi de 26,56 anos e o tempo médio de evolução da mesma foi de 16,90 anos. Em 33 (60,0%) pacientes a psoríase teve início antes dos 30 anos (psoríase do tipo I) e em 22 (40,0%), ela surgiu depois dos 30 anos (psoríase do tipo II). A história familiar para psoríase foi positiva em 10 (30,3%) pacientes com psoríase do tipo I e em 7 (31,8%) com psoríase do tipo II ($p=0,90517$). A artrite psoriásica foi encontrada em 20 (36,4%) dos pacientes, 11 do sexo masculino e 9 do sexo feminino. O tempo médio de evolução da artrite foi de 11,05 anos. Quanto à origem étnica, 7 (35%) eram mestiços/brancos, 7 (35%) mestiços/índios, 2 (10%) brancos, 2 (10%) mestiços/negros e 2 (10%) negróides. Dos 20 pacientes, 15 (75%) apresentaram acometimento periférico (13, poliartrite e 2, oligoartrite) e 5 (25%), comprometimento axial. Destes, 2 pacientes tiveram o diagnóstico de sacroileite e espondilite, 2 apenas de espondilite e 1 de espondilite e artrite erosiva. Nenhum paciente apresentou apenas artrite de interfalangeanas distais.

Frequência dos grupos alélicos HLA

De todos os grupos alélicos estudados, dois mostraram-se aumentados no grupo dos pacientes com psoríase em relação aos controles de maneira estatisticamente significativa. O HLA-B*57 esteve presente em 13 (23,6%) pacientes e em 10 (7,5%) controles ($p=0,00200$, $RC= 3,8381$ $IC=1,5673$ - $9,3988$) e o HLA-Cw*06 esteve presente em 16 (29,1%) pacientes e em 22 (16,4%) dos controles ($p= 0,04832$, $RC=2,0886$, $IC= 0,9965$ - $4,3773$).

O grupo alélico HLA-B*07 esteve presente com maior frequência no grupo de controles, com significância estatística: foi positivo em 19 (14,2%) controles e em 2 (3,6%) pacientes ($p=0,02599$, $RC= 0,2284$, $IC=0,0513$ - $1,0164$).

As tabelas 21 a 25 mostram as frequências de todos os grupos alélicos estudados nos pacientes e controles.

Tabela 21 - Frequência dos grupos alélicos HLA-A nos pacientes e controles

HLA-A*	Psoríase vulgar n = 110	Controles n = 268	p	RC (IC)
01	10 (18,2%)	22 (16,4%)	0,76898	1,1313 (0,4964-2,5781)
02	27 (49,1%)	56 (41,8%)	0,35834	1,3431 (0,7151-2,5227)
03	9 (16,4%)	23 (17,2%)	0,89395	0,9442 (0,4061-2,1955)
11	5 (9,1%)	16 (11,9%)	0,57127	0,737 (0,2562-2,1229)
23	7 (12,7%)	20 (14,9%)	0,69486	0,8313 (0,3298-2,0952)
24	8 (14,5%)	22 (16,4%)	0,74898	0,8665 (0,3602-2,0849)
25	3 (5,5%)	6 (4,5%)	0,51538	1,2308 (0,2966-5,1067)
26	2 (3,6%)	10 (7,5%)	0,26665	0,4679 (0,0991-2,2088)
29	1 (1,8%)	10 (7,5%)	0,11805	0,2296 (0,0287-1,8387)
30	5 (9,1%)	15 (11,2%)	0,66942	0,7933 (0,2736-2,3006)
31	4 (7,3%)	7 (5,2%)	0,40329	1,4230 (0,3993-5,0707)
32	3 (5,5%)	10 (7,5%)	0,44464	0,7154 (0,1892-2,7056)
33	5 (9,1%)	9 (6,7%)	0,38443	1,3889 (0,4436-4,3487)
34	4 (7,3%)	3 (2,2%)	0,11051	3,4248 (0,7405-15,8407)
36	1 (1,8%)	0	0,29100	Indefinido
43	0	0	-	-
66	1 (1,8%)	5 (3,7%)	0,43711	0,4778 (0,0545-4,1864)
68	9 (16,4%)	14 (10,4%)	0,25849	1,6770 (0,6793-4,1403)
69	0	1 (0,7%)	0,35449	Indefinido
74	1 (1,8%)	7 (5,2%)	0,26769	0,3360 (0,0404-2,7974)
80	1 (1,8%)	0	0,29100	Indefinido

RC: Razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 22 - Frequência dos grupos alélicos HLA-B nos pacientes e controles

HLA-B*	Psoríase vulgar n = 110	Controles N = 268	p	RC (IC)
07	2 (3,6%)	19 (14,2%)	0,02599	0,2284 (0,0513-1,0164)
08	3 (5,5%)	8 (6,0%)	0,59670	0,9087 (0,2319-3,5605)
13	3 (5,5%)	2 (1,5%)	0,148511	3,8077 (0,6183-23,448)
14	10 (18,2%)	14 (10,4%)	0,14691	1,9048 (0,7894-4,5962)
15	11 (20,0%)	22 (16,4%)	0,55571	1,2727 (0,5699-2,8422)
18	3 (5,5%)	14 (10,4%)	0,21286	0,4945 (0,1363-1,7942)
27	1 (1,8%)	10 (7,5%)	0,06906	0,2296 (0,0287-1,8387)
35	11 (20,0%)	38 (28,4%)	0,23365	0,6316 (0,2954-1,3505)
37	3 (5,5%)	2 (1,5%)	0,14851	3,8077 (0,6183-23,4484)
38	5 (9,1%)	6 (4,5%)	0,18461	2,1333 (0,6229-7,3061)
39	1 (1,8%)	11 (8,2%)	0,08832	0,2071 (0,0261-1,6443)
40	3 (5,5%)	4 (3,0%)	0,33105	1,8750 (0,4055-8,6689)
41	0	3 (2,2%)	0,35405	0 (Indefinido)
42	1 (1,8%)	8 (6,0%)	0,20571	0,2917 (0,0356 -2,3894)
44	8 (14,5%)	23 (17,2%)	0,65876	0,8215 (0,3428-1,9683)
45	1(1,8%)	2 (1,5%)	0,64594	1,2222 (0,1085-13,7627)
47	0	0	-	-
48	0	1 (0,7%)	0,70899	0 (Indefinido)
49	5 (9,1%)	12 (9,0%)	0,58617	1,0167 (0,3405-3,0359)
50	1 (1,8%)	6 (4,5%)	0,34437	0,3951 (0,0464 -3,3605)
51	6 (10,9%)	23 (17,2%)	0,27846	0,5909 (0,2264-1,5423)
52	2 (3,6%)	4 (3,0%)	0,56288	1,2264(0,2180-6,8985)
53	4 (7,3%)	6 (4,5%)	0,32377	1,6732(0,4532-6,1773)
54	0	0	-	-
55	2 (3,6%)	2 (1,5%)	0,33186	2,4906 (0,3419 -18,142)
56	0	1 (0,7%)	0,70899	0 (Indefinido)
57	13 (23,6%)	10 (7,5%)	0,00200	3,8381 (1,5673 -9,3988)
58	6 (10,9%)	7 (5,2%)	0,13937	2,2216 (0,7111 -6,9406)
59	0	0	-	-
67	0	0	-	-
73	0	0	-	-
78	0	0	-	-
81	0	2 (1,5%)	0,50157	0 (Indefinido)
82	0	0	-	-

RC: Razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 23 - Frequência dos grupos alélicos HLA-Cw nos pacientes e controles

HLA-Cw*	Psoríase vulgar n = 110	Controles n = 268	p	RC (IC)
01	3 (5,5%)	7 (5,2%)	0,59750	1,0467 (0,2606 -4,2044)
02	3 (5,5%)	19 (14,2%)	0,08936	0,3492 (0,0990 -1,2322)
03	9 (16,4%)	17 (12,7%)	0,50500	1,3465 (0,5602 -3,2367)
04	13 (23,6%)	47 (35,1%)	0,12491	0,5729 (0,2800 -1,1726)
05	5 (9,1%)	9 (6,7%)	0,38443	1,3889 (0,4436-4,3487)
06	16 (29,1%)	22 (16,4%)	0,04832	2,0886 (0,9965 -4,3773)
07	18 (32,7%)	49 (36,6%)	0,61618	0,8439 (0,4344 -1,6393)
08	10 (18,2%)	14 (10,4%)	0,14691	1,9048 (0,7894 -4,5962)
10	10 (18,2%)	23 (17,2%)	0,86706	1,0725 (0,4727 -2,4332)
14	4 (7,3%)	5 (3,7%)	0,24593	2,0235 (0,5224 -7,8384)
15	3 (5,5%)	14 (10,4%)	0,21286	0,4945 (0,1363 -1,7942)
16	3 (5,5%)	12 (9,0%)	0,31463	0,5865 (0,1589 -2,1655)
17	1 (1,8%)	10 (7,5%)	0,11805	0,2296 (0,0287 -1,8387)
18	4 (7,3%)	2 (1,5%)	0,06048	5,1765 (0,9196 -29,137)

RC: Razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 24 - Frequência dos grupos alélicos HLA-DRB1 nos pacientes e controles

HLA-DRB1*	Psoríase vulgar n = 110	Controles n = 268	p	RC (IC)
01	12 (21,8%)	33 (24,6%)	0,68049	0,8541 (0,4031 -1,8099)
03	10 (18,2%)	24 (17,9%)	0,96480	1,0185 (0,4508 -2,3014)
04	12 (21,8%)	29 (21,6%)	0,97867	1,0104 (0,4723 -2,1619)
07	21 (38,2%)	42 (31,3%)	0,36499	1,3529 (0,7027 -2,6048)
08	5 (9,1%)	22 (16,4%)	0,19103	0,509 (0,1824 -1,4213)
09	0	4 (3,0%)	0,24936	0 (Indefinido)
10	4 (7,3%)	9 (6,7%)	0,55535	1,0893 (0,3210 -3,6972)
11	11 (20,0%)	28 (20,9%)	0,89009	0,9464 (0,4334 -2,0667)
12	2 (3,6%)	3 (2,2%)	0,45410	1,6478 (0,2677 -10,144)
13	15 (27,3%)	22 (16,4%)	0,08758	1,9091 (0,9027 -4,0377)
14	4 (7,3%)	5 (3,7%)	0,24593	2,0235 (0,5224 -7,8384)
15	6 (10,9%)	22 (16,4%)	0,33287	0,6234 (0,2379 -1,6331)
16	2 (3,6%)	12 (9,0%)	0,16879	0,3836 (0,0830 -1,7741)

RC: Razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 25 - Frequência dos grupos alélicos HLA-DQB1 nos pacientes e controles

HLA-DQB1*	Psoríase vulgar n = 110	Controles n = 268	p	RC (IC)
02	23 (41,8%)	54 (40,3%)	0,84685	1,0648 (0,5629-2,0141)
03	24 (43,6%)	62 (46,3%)	0,43361	0,8991 (0,4779 -1,6913)
04	4 (7,3%)	20 (14,9%)	0,15121	0,4471 (0,1454 -1,3745)
05	25 (45,5%)	55 (41,0%)	0,57729	1,1970 (0,6358 -2,2533)
06	20 (36,4%)	41 (30,6%)	0,44116	1,2962 (0,6693 -2,5102)

RC: Razão de chances; IC: intervalo de confiança

Em relação aos pacientes com artrite psoríase, foram encontrados alguns alelos de susceptibilidade e outros de proteção. O HLA-B*57 esteve novamente presente de maneira estatisticamente significativa no grupo de pacientes ($p=0,0010493305$, $RC=6,6769$ $IC=2,1736 - 20,5099$). O HLA-Cw*18 também esteve aumentado de maneira significativa nos grupo de pacientes com artrite ($p=0,0026978977$, $RC=16,5000$, $IC=2,7967 - 97,3486$). O HLA-B*51 foi considerado como de proteção pois esteve presente em 23 (17,2%) controles e em nenhum paciente ($p=0,0309950651$, $RC= 0,0000$, $IC=Indefinido$). Apenas 1 paciente foi positivo para HLA-B*27; sendo ele um dos cinco pacientes com envolvimento axial (espondilite).

Quando os pacientes foram divididos em relação à idade do início da doença (antes e depois dos 30 anos), o HLA-B*57 e o HLA-Cw*06 mantiveram-se significativamente presentes nos pacientes com o tipo I em comparação aos controles ($p=0,0002958858$, $RC=5,3913$, $IC=2,0173-14,4083$ e $p=0,0108075985$, $RC=2,9091$, $IC=1,2511-6,7641$, respectivamente), ambos com significância maior

do que a vista em todo o grupo de pacientes quando comparados aos controles. O grupo alélico HLA-DRB1*13 esteve presente de maneira estatisticamente significativa nos pacientes com psoríase do tipo I apenas ($p=0,0108075985$, $RC=2,9091$, $IC=1,2511-6,7641$). Nos pacientes do tipo II, o grupo alélico HLA-B*14 esteve significativamente aumentado em relação aos controles ($p=0,0039573385$, $RC=4,8980$, $IC=1,7485-13,7203$), assim como o HLA-Cw*08 ($p=0,0134889571$, $RC=4,0000$, $IC=1,3939-11,4786$). Os grupos alélicos HLA-B*57 e HLA-Cw*06 não estiveram presentes de maneira estatisticamente significativa nos pacientes do tipo II. Nos pacientes com história familiar positiva, não houve nenhum grupo alélico estatisticamente significativo.

O HLA-B*57 foi mais freqüente nos pacientes com história de psoríase eritrodérmica ($p=0,0054885048$, $RC=5,1059$, $IC=1,7153-15,1990$), assim como o HLA-Cw*06 ($p=0,0215894577$, $RC=3,0545$, $IC=1,1880-7,8540$). O HLA-B*57 esteve aumentado também nos pacientes com história de internação pela psoríase ($p=0,0009478272$, $RC=7,8909$, $IC=2,5087-24,8200$) e naqueles com história de uso de tratamento sistêmico para a doença ($p=0,0001128264$, $RC=5,3733$, $IC=2,1504-13,4268$).

Haplótipos HLA

O haplótipo HLA-A*02 B*57 Cw*06 DRB1*07 DQB1*03 foi o mais comum, porém esteve presente em apenas 4 (3,6%) pacientes e em nenhum controle ($p=0,0069$, $RC=3,528$, $IC=3,003-4,145$). Outros dois haplótipos estiveram presentes em 3 (2,7%) pacientes e em nenhum controle ($p=0,0242$, $RR=3,505$, $IC=2,986-4,114$): HLA-A*02 B*13 Cw*06 DRB1*07 DQB1*02 e HLA-A*02 B*14 Cw*08 DRB1*01 DQB1*05. Nove haplótipos foram encontrados em 2 (1,8%) pacientes e em nenhum controle ($p=0,0841$, $RR=3,481$, $IC=2,969-4,083$): HLA-A*01 B*08 Cw*07 DRB1*03 DQB1*02, HLA-A*02 B*49 Cw*07 DRB1*04 DQB1*03, HLA-A*02 B*58 Cw*07 DRB1*03 DQB1*02, HLA-A*03 B*14 Cw*08 DRB1*03 DQB1*02., HLA-A*11 B*55 Cw*03 DRB1*14 DQB1*02, HLA-A*24 B*35 Cw*04 DRB1*11 DQB1*03, HLA-A*34 B*14 Cw*08 DRB1*11 DQB1*06, HLA-A*68 B*14 Cw*08 DRB1*01 DQB1*05 e HLA-A*74 B*35 Cw*04 DRB1*03 DQB1*04.

Também foram estudados haplótipos envolvendo 2 loci apenas. Alguns estiveram presentes de maneira estatisticamente significativa no grupo de pacientes. As tabelas 26 a 35 mostram os haplótipos presentes em no mínimo 3 dos 55 pacientes estudados (total de 110 haplótipos), comparados com o grupo controle (total de 268 haplótipos).

Tabela 26 - Haplótipos envolvendo os loci HLA-A* e HLA-B*

A*	B*	Pacientes n=110	Controles n=268	p	RC	IC
2	44	6	4	0,0695	2,123	1,247 – 3,613
2	35	6	9	0,3865	1,396	0,7355–2,650
2	15	4	8	0,7513	1,151	0,5088-2,604
3	14	4	0	0,0069	3,528	3,003-4,145
24	35	4	6	0,4854	1,389	0,6391-3,018
2	57	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
1	57	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548
2	51	3	12	0,5681	0,6785	0,2435-1,891
2	58	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
33	14	3	5	0,6961	1,297	0,5225-3,218
2	38	3	1	0,0760	2,621	1,456-4,720
23	57	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 27 - Haplótipos envolvendo os loci HLA-A* e HLA-Cw*

A*	Cw*	Pacientes n=110	Controles N=268	p	RC	IC
2	7	8	16	0,6459	1,157	0,6418-2,085
2	12	6	2	0,0089	2,668	1,732-4,110
2	6	6	7	0,2125	1,620	0,8807-2,979
1	7	4	6	0,4854	1,389	0,6391-3,018
2	3	4	9	1,0000	1,060	0,4614-2,433
3	8	4	0	0,0069	3,528	3,003-4,145
24	6	4	2	0,0620	2,340	1,299-4,214
23	4	4	5	0,2915	1,547	0,7322-3,269
2	14	3	3	0,3628	1,738	0,7685-3,932
24	4	3	6	0,7233	1,150	0,4500-2,936
33	7	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
68	7	3	5	0,6961	1,297	0,5225-3,218

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 28 - Haplótipos envolvendo os loci HLA-A* e HLA-DRB1*

A*	DRB1*	Pacientes n=110	Controles n=268	p valor	RC	IC
2	7	11	4	0,004	2,689	1,898-3,810
2	13	7	2	0,0032	2,786	1,894-4,099
2	11	5	10	0,7731	1,152	0,5532-2,400
24	7	4	3	0,2006	2,000	1,032-3,876
2	3	3	6	0,7233	1,150	0,4500-2,936
1	10	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
24	1	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
31	4	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
33	1	3	3	0,3628	1,738	0,7685-3,932
34	11	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
68	3	3	2	0,1500	2,092	1,004-4,356

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 29 : Haplótipos envolvendo os loci HLA-A* e HLA-DQB1*

A*	DQB1*	Pacientes n=110	Controles n=268	p	RC	IC
2	3	17	26	0,1124	1,424	0,9469-2,142
2	2	7	8	0,1486	1,645	0,9345-2,895
1	5	5	1	0,0090	2,952	1,993-4,373
68	3	5	1	0,0090	2,952	1,993-4,373
2	6	4	9	1,000	1,060	0,461-2,433
3	5	4	8	0,7513	1,151	0,5088-2,604
3	6	4	2	0,0620	2,340	1,299-4,214
24	5	4	5	0,2915	1,547	0,7322-3,269
23	5	4	0	0,0069	3,528	3,003-4,145
33	5	4	6	0,4854	1,389	0,6391-3,018
1	2	3	7	1,000	1,032	0,3949-2,696
11	5	3	5	0,6961	1,297	0,5225-3,218
30	2	3	5	0,6961	1,297	0,5225-3,218
34	6	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
68	6	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 30: Haplótipos envolvendo os loci HLA-B* e HLA-Cw*

B*	Cw*	Pacientes n=110	Controles n=268	p	RC	IC
#14	8	10	15	0,2544	1,412	0,8495-2,347
35	4	9	35	0,2177	0,6764	0,3693-1,239
57	6	6	8	0,2449	0,6764	0,8017-2,806
15	7	5	3	0,0494	2,202	1,257-3,859
38	12	5	6	0,3096	1,589	0,8151-3,097
58	7	5	1	0,0090	2,952	1,993-4,373
49	7	4	11	1,0000	0,9132	0,3885-2,146
51	14	4	5	0,2915	1,547	0,7322-3,269
57	18	4	0	0,0069	3,528	3,003-4,145
13	6	3	2	0,1500	2,092	1,004-4,356
15	3	3	9	1,0000	0,8551	0,3168-2,309
44	4	3	8	1,0000	0,9354	0,3517-2,488
53	4	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548
37	6	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança

#Nota: foi encontrado um desequilíbrio de ligação entre o HLA-B*14 e o HLA-Cw*08 no grupo de pacientes e no grupo controle.

Tabela 31 - Haplótipos envolvendo os loci HLA-B* e HLA-DRB1*

B*	DRB1*	Pacientes n=110	Controles n=268	p	RC	IC
57	7	7	3	0,0080	2,501	1,614-3,874
14	1	6	11	0,5887	1,225	0,6307-2,380
15	7	6	6	0,1156	1,760	0,9765-3,171
44	4	5	5	0,1628	1,752	0,9234-3,326
35	1	4	10	1,000	0,9811	0,4220-2,281
8	3	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548
14	11	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
35	3	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
38	13	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548
49	13	3	1	0,0760	2,621	1,456-4,720
58	13	3	1	0,0760	2,621	1,456-4,720

Razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 32 - Haplótipos envolvendo os loci HLA-B* e HLA-DQB1*

B*	DQB1*	Pacientes n=110	Controles n=268	P	RC	IC
35	3	7	17	1,000	1,002	0,5262-1,910
57	5	6	2	0,0089	2,668	1,732-4,110
14	5	6	12	0,7907	1,154	0,5885-2,262
15	3	5	9	0,5595	1,238	0,6019-2,547
44	2	4	9	1,000	1,060	0,461-2,433
58	6	4	3	0,2006	2,000	1,032-3,876
57	6	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
57	3	3	6	0,7233	1,150	0,4500-2,936
8	2	3	7	1,000	1,032	0,3949-2,696
13	2	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
14	2	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548
18	2	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548
35	2	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548
38	6	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
49	6	3	2	0,1500	2,092	1,004-4,356
51	3	3	7	1,000	1,032	0,3949-2,696
58	2	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
15	6	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548
15	5	3	5	0,6961	1,297	0,5225-3,218

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 33: Haplótipos envolvendo os loci HLA-Cw* e HLA-DRB1*

Cw*	DRB1*	Pacientes n=110	Controles n=268	p	RC	IC
6	7	8	7	0,041	1,898	1,150-3,133
12	13	6	7	0,2125	1,620	0,8807-2,979
6	4	5	0	0,0020	3,552	3,021-4,178
7	3	5	10	0,7731	1,152	0,5532-2,400
8	1	5	11	0,7858	1,077	0,5117-2,269
7	7	4	7	0,7367	1,259	0,5667-2,797
4	13	4	6	0,4854	1,389	0,6391-3,018
3	7	4	1	0,0267	2,815	1,765-4,491
4	3	3	6	0,7233	1,150	0,4500-2,936
4	11	3	8	1,0000	0,9354	0,3517-2,488
7	1	3	6	0,7233	1,150	0,4500-2,936
7	13	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548
8	11	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
7	4	3	4	0,4198	1,486	0,6223-3,548

Razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 34 - Haplótipos envolvendo os loci HLA-Cw* e HLA-DQB1*

Cw*	DQB1*	Pacientes n=110	Controles n=268	p	RC	IC
6	3	8	10	0,1818	1,569	0,9122-2,698
7	5	8	10	0,1818	1,569	0,9122-2,698
7	2	6	13	0,7988	1,090	0,5514-2,155
12	6	6	13	0,7988	1,090	0,5514-2,155
6	2	5	7	0,3422	1,452	0,7293-2,892
8	6	5	1	0,0090	2,952	1,993-4,373
8	5	5	12	1,000	1,011	0,4757-2,149
4	2	4	7	0,7367	1,259	0,5667-2,797
7	3	4	15	0,6054	0,7130	0,2941-1,728
4	3	4	20	0,2446	0,5566	0,2243-1,381
3	5	4	3	0,2006	2,000	1,032-3,876
7	6	4	13	0,7868	0,8013	0,3351-1,917
5	2	4	2	0,0620	2,340	1,299-4,214
3	2	3	6	0,7233	1,150	0,4500-2,936
6	6	3	0	0,0242	3,505	2,986-4,114
1	3	3	2	0,1500	2,092	1,004-4,356
12	5	3	5	0,6961	1,297	0,5225-3,218
4	6	3	10	0,7637	0,7872	0,2880-2,151

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança

Tabela 35 - Haplótipos envolvendo os loci HLA-DRB1* e HLA-DQB1*

DRB1*	DQB1*	Pacientes n = 110	Controles n = 268	p	RC	IC
13	#6	15	16	0,0216	1,767	1,182-2,642
7	2	14	38	0,8695	0,9143	0,5666-1,475
4	3	12	29	1,000	1,006	0,6078-1,667
1	5	12	34	0,7303	0,8838	0,5285-1,478
3	2	10	21	0,6831	1,119	0,6547-1,914
7	3	8	7	0,041	1,898	1,150-3,133
11	3	6	25	0,3016	0,6458	0,3092-1,349
15	6	5	23	0,2006	0,5952	0,2646-1,339
10	5	4	9	1,000	1,060	0,461-2,433
14	5	4	2	0,0620	2,340	1,299-4,214
11	6	4	5	0,2915	1,547	0,7322-3,269
8	4	3	16	0,2988	0,5298	0,1852-1,515

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança

#Nota: foi encontrado um desequilíbrio de ligação entre o HLA-DQB1*06 e o HLA-DRB1*13 no grupo dos pacientes.

Frequência dos genes KIR

Foram estudados os genes para os receptores KIR em todos os pacientes e em 132 controles. De todos os genes KIR estudados, nenhum mostrou-se mais freqüente de maneira estatisticamente significativa no grupo de pacientes quando comparado ao dos controles. O KIR 2DL2 esteve presente em 70 (53,0%) controles e em 16 (29,1%) pacientes ($p= 0,00276$, $OR= 0,3634$, $IC= 0,1850-0,7136$, $RR= 0,7542$, $IC= 0,6269-0,9072$). Os resultados podem ser vistos na tabela 36.

Tabela 36: Frequência dos genes KIR nos grupos estudados

KIR	Psoríase vulgar N = 55	Controles n = 132	p valor	RC (IC)
2DL1	50 (90,9%)	126 (95,5%)	0,19122	0,4762 (0,1390-1,6311)
2DL2	16 (29,1%)	70 (53,0%)	0,00276	0,3634 (0,1850-0,7136)
2DL3	48 (87,3%)	108 (81,8%)	0,36076	1,5238 (0,6146-3,7781)
2DL4	55 (100,0%)	130 (98,5%)	0,49715	Indefinido
2DL5	28 (50,9%)	74 (56,1%)	0,51916	0,8128 (0,4326-1,5270)
2DS1	18 (32,7%)	56 (42,4%)	0,21661	0,6602 (0,3410-1,2782)
2DS2	23 (41,8%)	76 (57,6%)	0,04917	0,5296 (0,2800-1,0017)
2DS3	14 (25,5%)	40 (30,3%)	0,50502	0,9338 (0,7689- 1,1342)
2DS4	46 (83,6%)	125 (94,7%)	0,01781	0,5985 (0,3408-1,0509)
2DS5	16 (30,2%)	49 (38,3%)	0,30173	0,9034 (0,7497-1,0887)
3DL1	48 (90,6%)	124 (96,9%)	0,08482	0,6165 (0,2952-1,2874)
3DL2	54 (98,2%)	130 (98,5%)	0,65064	0,9436 (0,4216-2,1117)
3DL3	55 (100,0%)	131 (99,2%)	0,70588	1,4198 (1,2936-1,5584)
3DS1	16 (29,1%)	57 (43,2%)	0,07189	0,8426 (0,7040-1,0084)

RC: razão de chances; IC: intervalo de confiança

5.3 QUANTIFICAÇÃO DA EXPRESSÃO DO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

5.3.1 EXPRESSÃO SÉRICA E CUTÂNEA DO FATOR DE NECROSE TUMORAL-ALFA NA PSORÍASE

Arles Martins Brotas. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2006. xiii, 94 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: **Sueli Coelho da Silva Carneiro** e Absalom Lima Filgueira
Dissertação (Mestrado) – UFRJ, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina – Dermatologia, 2006.

Objetivos e métodos

Avaliar a expressão sérica e cutânea do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em 20 pacientes com psoríase, comparando com controles; correlacionar a expressão do TNF- α com a gravidade e a extensão da doença; comparar a expressão do TNF- α na epiderme e na derme dos pacientes com psoríase.

Resultados

A idade dos pacientes variou de 18 a 54 anos. A idade média de início da psoríase foi de 27 anos. A idade do grupo controle variou entre 24 e 68 anos. Dos pacientes com psoríase 13 eram do sexo masculino e 7 do sexo feminino. No grupo controle do soro, participaram 4 pacientes do sexo masculino e seis do sexo feminino. As amostras cutâneas do grupo controle eram de 3 indivíduos do sexo feminino e um do sexo masculino. Dezesesseis pacientes eram brancos e quatro pardos e os controles eram 4 brancos e 6 pardos. Dezoito pacientes tinham lesões em placas, sendo que dois destes também apresentavam lesões gutatas. A

eritrodermia foi observada em dois pacientes. Seis pacientes tinham artralgia. O prurido foi um sintoma marcante, presente em 18 pacientes (90%), sendo intenso em 9 e agravado no período noturno em 6 pacientes. O tempo de evolução da doença variou de 1 mês a 27 anos. Em 13 casos a dermatite tinha menos de 10 anos e, em 3, menos de 1 ano. O segundo fator foi o inverno, referido por 6 pacientes. Todos os pacientes já haviam feito tratamento tópico, mais freqüentemente, cremes de corticosteróide (90%). Tratamento sistêmico foi indicado, em algum período da doença, em 11 pacientes e o metotrexato foi o mais usado (n=4). Entre as doenças associadas, a mais frequente foi depressão (n=6) referida pelos pacientes após o aparecimento das lesões; amigdalite de repetição, diabetes e dislipidemia também foram relatados. Somente 3 pacientes referiram um índice psicossocial inferior a 5. A resposta em relação a crise atual foi como muito ruim em 12 pacientes. A resposta do médico para a mesma pergunta foi concordante oito vezes. Em 10 casos, a avaliação do examinador foi melhor que a dos pacientes, enquanto em dois outros, foi pior. O PASI variou entre 4 e 52,8, oito pacientes tiveram $PASI \leq 18$ e 12, $PASI > 18$.

Avaliação dos níveis séricos do TNF- α

Foi feita pelo método ELISA nos 20 pacientes com psoríase e nos 10 controles. Os níveis variaram entre 0,028 e 2178 pg/ml nos pacientes e entre 0,071 e 214,744 pg/ml nos controles. Ao arbitrar o limite de corte em 15 ng/ml, 5 pacientes e 4 controles apresentaram aumento dos níveis da citocina.

Avaliação dos níveis de TNF- α na epiderme e na derme

As amostras da pele foram divididas em epiderme e derme, resultando em 40 fragmentos de pacientes e 8 dos controles. Razões técnicas, foram estudados 13 fragmentos da derme e 11 da epiderme, oriundos de 15 pacientes.

Nos dois grupos estudados não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis de TNF alfa no soro ($p = 0,69$), na epiderme ($p = 0,19$) e na derme ($p = 0,95$).

Tabela 37 - Análise estatística do TNF- α segundo o grupo

Cód.	Variável	Grupo	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
X22	TNF- α soro	psoríase	20	142,54	484,45	6,569	0,028	2178,9	0,69
		controle	10	38,06	66,91	11,2725	0,071	214,74	
X23	TNF- α epiderme	psoríase	11	3,76	6,26	0,67	0	20,67	0,19
		controle	4	0,27	0,49	0,0385	0	1	
X24	TNF- α derme	psoríase	13	7,06	13,51	0,32	0	45,57	0,95
		controle	4	0,54	0,43	0,575	0,001	1	

D.P.: Desvio Padrão; Resultados do TNF- α do soro em ng/ml. TNF- α cutâneo em Unidades de Cópias Relativas (UCR)

Gráfico 5- Gráfico de dispersão do TNF- α do soro

Gráfico 6 - Gráfico de dispersão doTNF- α do soro

Não houve correlação estatística entre os níveis de TNF- α e a presença de prurido. Não houve correlação estatística entre os níveis de TNF- α e os valores do PASI.

Tabela 38-Análise estatística do TNF- α segundo o subgrupo do PASI total

Cód. Variável	PASI total	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p valor</i>
X22 TNF alfa soro	>= 18	12	233,04	618,87	8,88	0,696	2178,9	0,21
	< 18	8	6,80	7,58	3,613	0,028	22,024	
X23 TNF alfa epiderme	>= 18	7	4,80	7,53	0,67	0	20,67	0,77
	< 18	4	1,95	3,17	0,56	0	6,68	
X24 TNF alfa derme	>= 18	8	8,86	16,87	0,36	0	45,57	0,82
	< 18	5	4,19	5,72	0,17	0	11,96	

D.P Desvio Padrão

A comparação dos níveis séricos de TNF- α (>15pg/nl) com os níveis encontrados na derme e/ou epiderme, não mostraram significância estatística.

Tabela 39- Análise estatística dos níveis séricos e cutâneos do TNF- α

Cód.	Variável	TNF soro	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p valor</i>
X23	TNF alfa epiderme	≥ 15	3	3,75	3,22	4,26	0,3	6,68	0,53
		< 15	8	3,77	7,28	0,49	0	20,67	
X24	TNF alfa derme	≥ 15	4	5,93	11,56	0,225	0	23,26	0,69
		< 15	9	7,57	14,92	0,4	0	45,57	

D.P.: Desvio Padrão

A relação absoluta entre os níveis de TNF alfa na epiderme e na derme foi obtida pela fórmula: Delta do TNF alfa = TNF alfa na epiderme – TNF alfa na derme.

Tabela 40- Relação absoluta entre os níveis de TNF alfa na epiderme e na derme

Cód.	TNF alfa	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	<i>p valor</i>
x23	na epiderme	9	4,57	6,70	0,81	0	20,67	
x24	na derme	9	3,81	7,81	0,32	0,02	23,26	
x30	Delta (epi-derme)	9	0,76	10,58	0,14	-19	19,47	0,73

D.P.: Desvio Padrão

Foi observado que não existe variação significativa nos níveis de TNF- α da derme para epiderme nos pacientes com psoríase ($p = 0,73$). Verificou-se ainda que não há diferença estatisticamente significativa dos níveis do TNF- α no soro, na epiderme e na derme entre os pacientes com e sem artralgia.

5.4 AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DA DAPSONA E A REPERCUSSÃO HEPÁTICA DO USO DO METOTREXATO

5.4.1 ESTUDO DUPLO-CEGO DE PLACEBO X DAPSONA EM PACIENTES COM PSORÍASE E/OU ARTRITE PSORIÁSICA

Carneiro SCS, Miranda JSM, Azulay MM, Assis TL, Azulay RD. Fmed(BR) 1994;109(4): 133-6

Objetivos e métodos

Fazer estudo controlado duplo-cego com dapsona e placebo em pacientes que apresentavam doença cutânea e/ou articular associada. Sessenta e oito pacientes seqüenciais dos ambulatórios de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho foram submetidos aleatoriamente ao ensaio duplo-cego com dapsona (100 mg/dia) por 16 semanas e acompanhados quanto à regressão das lesões de pele e dos sintomas articulares

Resultados

O grupo placebo foi composto por 29 pacientes, 17 com comprometimento apenas na pele e 12 com comprometimento articular concomitante. Naqueles pacientes que apresentavam apenas lesões de pele, a resposta foi nula em seis, discreta em três, boa em cinco e ótima em três. O grupo que recebeu a droga ativa foi composto de 34 pacientes, 18 com comprometimento somente da pele e 16 com comprometimento articular concomitantes. Nos pacientes com psoríase exclusivamente cutânea, a resposta foi discreta em três, boa em seis e ótima em seis. Nos pacientes que apresentavam artrite concomitante, a resposta foi discreta em dois, boa em cinco e ótima em nove. Alteração discreta do perfil laboratorial hepático foi vista em poucos pacientes, regredindo após a suspensão da droga. Anemia hemolítica moderada foi observada em três pacientes. Em duas delas,

suspendeu-se a dapsona na 8ª semana, quando já apresentava resposta terapêutica significativa. Após 60 dias, a droga foi reintroduzida em menor dose (50 mg/dia) e houve tolerância para manter o tratamento pelos 4 meses propostos. Uma outra paciente teve que suspender a droga na 6ª semana com resposta terapêutica discreta. Metahemoglobinemia apareceu em apenas uma única paciente, na 1ª semana de tratamento.

A resposta terapêutica à dapsona foi verificada entre a 4ª e 6ª semanas, enquanto a regressão no grupo placebo só ocorreu entre a 8ª a 12ª semanas. Na forma eritrodérmica não se observou diferença de comportamento da psoríase quanto à resposta à dapsona ou ao placebo, enquanto que na forma palmo-plantar dois pacientes responderam otimamente à dapsona em apenas dois meses. Nos casos em que houve recidiva, esta ocorreu a partir do 5º mês após a suspensão da droga, mas não se observaram fenômenos de rebote.

5.4.2 AVALIAÇÃO HEPÁTICA DO USO PROLONGADO DE METOTREXATO E PACIENTES PSORIÁSICOS

Carneiro SCS, Lamy F, Casia FF, Chagas V. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999

Objetivos e métodos

Avaliar a toxicidade hepática do MTX em pacientes com psoríase através de biópsias hepáticas percutâneas e comparar as alterações morfológicas hepáticas com diferentes doses cumulativas (1g, 2g, 3g e 4g) de MTX, nos anos de 1990-1997.

Resultados

Foram incluídos 13 pacientes, dos quais 7 (54%) eram mulheres e 6 (46%) homens. A idade variou de 29 a 69 anos. Sete pacientes tinham artrite; 3,

eritrodermia; 2 psoríase pustulosa localizada e 1 apresentava psoríase vulgar com mais de 20% da área corporal comprometida.

Os pacientes receberam MTX em doses orais semanais divididas em três tomadas, iniciando com dose total semanal de 7,5 mg e aumento gradual de 2,5 mg até dose máxima semanal de 15 mg. A dose máxima foi mantida até controle adequado do quadro, seguida da redução progressiva da dose.

Foram realizadas biópsias hepáticas percutâneas pré-tratamento e após doses acumuladas de 1 a 4 gramas de MTX. Os fragmentos hepáticos foram submetidos às técnicas de rotina para microscopia óptica (Hematoxilina-Eosina, tricrômico de Masson e reticulina, as duas últimas para identificar fibrose) e analisados morfológica e comparativamente, de acordo com a dose acumulada de metotrexato. A interpretação das alterações histopatológicas observadas nos fragmentos hepáticos estudados seguiram a seguinte classificação (Roegnik et al, 1988): Grau I: Normal. esteatose discreta a moderada; inflamação portal discreta; Grau II: esteatose intensa; inflamação e fibrose portais; necrose moderada a intensa.; grau IIIA: formação de septos fibrosos; Grau IIIB: acentuação da fibrose septal; grau IV: cirrose

Resultados

Biópsias hepáticas pré-tratamento (pré MTX)

As biópsias hepáticas pré tratamento mostraram tumefação do hepatócito e variação nuclear em 11 casos, esteatose hepática em 6, fibrose perisinusoidal e aspectos regenerativos em 10. Houve acúmulo de pigmento biliar intracitoplasmático em 6, necrose focal de hepatócitos em 10, congestão do sinus e dilatação em 8. Hiperplasia de células sinusoidais foi observada em 9 biópsias, em 2 com associação com polimorfonucleares.

Biópsias hepáticas pós-MTX

As biópsias foram obtidas após doses cumulativas de 1 g (10 pacientes), 2 g (8 pacientes), 3 g (6 pacientes) e 4 g (4 pacientes) e foram classificadas de acordo com Roegnik et al, 1988. O grau I de Roenigk foi visto em 6 pacientes (1g) e 4 (2g). Um padrão que se situou entre os graus I e II foi observado em 2

pacientes (1g), 2 (2g), 2(3g). Dez biópsias foram classificadas como grau II, com doses cumulativas de 1 g (2 pacientes), 2g (2 pacientes), 3 g (4 pacientes) e 4 g (3 pacientes). Grau III foi visto em uma biópsia com dose cumulativa de 3 gramas e grau IV, em uma biópsia com dose cumulativa de 4 gramas.

Observou-se que a fibrose perisinusoidal e os aspectos regenerativos caracterizados por multiplicidade de núcleos, núcleos volumosos e nucléolos proeminentes não se alteraram com as doses cumulativas de 1 g quando comparados com as biópsias pré-MTX. Entretanto, após doses cumulativas de 2 gramas, 3 biópsias mostraram marcada fibrose perisinusoidal e aspectos regenerativos foram vistos. Dos seis pacientes que atingiram 3 g e dos 4 que atingiram 4 gramas, 12 deles progrediram para fibrose portal e fibrose dos septal, os outros apresentaram alterações tipo II de Roenigk. Alterações tais como dilatação sinusoidal e congestão não foram relacionadas diretamente ao aumento da dose de MTX, houve, entretanto, uma diminuição nas células inflamatórias e sinusoidais na maioria dos casos. (figura 3)

Figura 3 – Fotomicrografias do fígado normal e pré e pós dose acumuladas de Metotrexato

Fígado Normal. HE X40

Pré MTX. Hepatócitos tumefeitos e esteatócitos. HE X100

MTX 1g. Hepatócitos tumefeitos e discreta atividade regenerativa. HE X400

MTX 2g. Hepatócitos tumefeitos, pigmento biliar intracitoplasmático, atividade regenerativa moderada. HE X400

MTX 3g : Tumefação, esteatose e aspecto regenerativo dos hepatócitos. HE X400

MTX 4g : Fibrose perisinusoidal com septos isolando os nódulos de regeneração Reticulina X400

5.5 AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DA PENTOXIFILINA NA PSORÍASE UTILIZANDO PARÂMETROS CLÍNICOS, PADRÃO DE CITOQUERATINAS, DENDRÓCTIOS DÉRMICOS E EXPRESSÃO DO TNF-ALFA

5.5.1 ESTUDO ABERTO COM PENTOXIFILINA EM PACIENTES COM PSORÍASE

Rigoni AC, **Carneiro SCS**. An Bras Dermatol 2001; 71:39-49

Objetivo e métodos

Avaliar prospectivamente o efeito terapêutico da pentoxifilina na dose de 1200 mg/dia em três tomadas diárias, durante 8 semanas, em 22 pacientes com psoríase discreta a moderada com ou sem artropatia. Os pacientes foram avaliados nos dias 0, 30 e 60, do ponto de vista clínico (regressão das lesões de pele e dos sintomas e sinais articulares) e laboratorial. A resposta terapêutica teve como parâmetro o cálculo do PASI e a contagem das articulações inflamadas e dolorosas que foram feitas na primeira e na última consultas

Resultados

Foram avaliados 22 pacientes, sendo 12 homens e 10 mulheres. Desses, 13 eram brancos e nove, pardos. A idade média foi de 41,5 anos. Nove pacientes tinham entre um e cinco anos de doença, 2 tinham mais de 20 anos e os demais entre seis e 20 anos. As lesões em placas foram as mais prevalentes, observadas em 20 pacientes; dois tinham também lesões numulares. A forma gutata apareceu

duas vezes. As lesões distribuíram-se classicamente na face extensora dos membros, no tronco, couro cabeludo e região sacra. Poucos pacientes (sete) tiveram doença nas áreas de dobras (genitália, região axilar, umbigo). Entre as alterações ungueais, a mais freqüente foi o *pitting*. O prurido de moderado a intenso, foi queixa de 17 pacientes. Os fatores mais vezes relacionados à exacerbação e ao desencadeamento da doença foram estresse emocional e inverno. História familiar positiva para psoríase esteve presente em quatro pacientes; para artrite, em três, e para diabetes mellitus, em 4. O perfil psicológico que mais chamou a atenção foi o de depressão e o menos freqüente. Dos 20 pacientes com psoríase em placas, dois tiveram artrite, um com comprometimento periférico isolado e outro com comprometimento periférico e axial, com doença cutânea precedendo os sintomas articulares de um a cinco anos. Todos os pacientes receberam 1200 mg de pentoxifilina distribuídos em três tomadas diárias com intervalo de oito horas. Todos os pacientes haviam feito tratamentos tópicos anteriores e 12 haviam usado corticóide em alguma fase da doença. Um paciente usou sulfassalazina por seis meses, outro metotrexato e nimesulida, também por seis meses.

A resposta terapêutica foi ótima em quatro pacientes com redução do PASI entre 100 e 75%; boa em oito, com redução de 74^ª% a 50%, regular em três, com redução entre 49% e 25% e nula em cinco, quando a redução se mostrou inferior a 25%.

Dos 22 pacientes, 18 completaram o estudo. Os dois pacientes com artrite relataram grande melhora da dor e da inflamação, com regressão de mais ou menos 80% dos sintomas avaliados pela escala visual da dor e pelo exame físico das articulações que quantificou calor, dor, impotência funcional e força de preensão das mãos.

Hipotensão postural foi referida por uma paciente, o que levou à diminuição da dose para 800 mg/dia. Outro paciente apresentou elevação das transaminases, da fosfatase alcalina e da gama GT em níveis pouco maiores do que duas vezes o valor normal, mas que retornou à normalidade após a diminuição da dose para 400 mg.

A avaliação global feita pelos pacientes variou de boa a excelente em 14, sendo regular em dois e nula em dois. Na avaliação do médico, a resposta terapêutica variou de boa a excelente em 13, sendo regular em três e nula em dois casos.

5.5.2 PSORÍASE E PENTOXIFILINA: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO E CONTROLADO: AVALIAÇÃO CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA

Geraldo Magela Magalhães. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2004. Xiii, 109f. ; 31 cm.

Orientadores: **Sueli Coelho da Silva Carneiro**/Tullia Cuzzi

Tese (Doutorado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2004.

Psoriasis and Pentoxifylline a clinica, histopathologic and immunohistochemical evaluation. Magalhães, GM, **Carneiro SCS**, Amaral KP, Cassia FF, Pinto JM, Cuzzi T. *SkinMed* 2006;5:278-84

Carneiro SCS, Magalhães GM, Amaral KP *et al.* **Double-blind, placebo-controlled, randomized study with pentoxifylline in the treatment of psoriasis: clinical trial and effect on keratinocytes proliferation.** *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16(1): 282.

Carneiro SCS, Magalhães GM, Amaral KP *et al.* **Double-blind, placebo-controlled, randomized study with pentoxifylline in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: clinical trial and effect on keratinocytes proliferation.** *Ann Rheum Dis*, 2003; 62 (1).240.

Objetivos e métodos

Estudar os efeitos clínicos e histopatológicos da pentoxifilina (1200 mg/dia por 8 semanas) em 61 pacientes na psoríase, comparando com o placebo, através da redução do PASI ,da análise dos aspectos microscópicos e da expressão de citoqueratinas. As biópsias das placas psoriásicas foram avaliadas pelos parâmetros histológicos e imunohistoquímicos.

Resultados clínicos

Dos 61 pacientes incluídos, no período de agosto de 2000 a março de 2002, 31, receberam pentoxifilina e 25, placebo.

A idade variou de 24 a 77 anos. Não houve diferença estatística com relação à idade entre os dois grupos (p=0,91) Dos 56 pacientes que encerraram o

tratamento, 22 eram do sexo feminino (39,3%) e 34 do sexo masculino (60,7%). Não foi encontrada diferença estatística na variável sexo e cor nos dois grupos ($p=0,31$ teste Qui-quadrado).

Em 54 casos a morfologia das lesões foi em placas, em 9 pacientes elas coexistiram com pequenas lesões gutatas. O prurido foi ausente em 15 pacientes (26,8%), moderado em 20 (35,7%) e intenso em 21 (37,5%). A artropatia esteve presente em 30,4% dos casos. Mais de 50% dos pacientes apresentavam lesões de psoríase de 1 a 10 anos (gráfico 7), porém a maioria relatava o episódio atual de agravamento há menos de 5 anos (82% dos pacientes) (gráfico 8).

Gráfico 7-Tempo de evolução da doença

Gráfico 8-: Episódio Atual

Cerca de 70% dos pacientes relataram piora da psoríase com o estresse e o inverno. Todos relataram surtos anteriores de psoríase e predominaram, na história pessoal, alterações emocionais como: depressão, ansiedade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. A história familiar foi positiva para psoríase em 21,4% dos casos, artropatia em 7 casos e diabetes em 14.

Não foi observado efeito colateral clínico nem laboratorial relacionado ao uso da medicação. Os exames muito alterados no pré-tratamento foram: colesterol, aumentado em 47,2% dos pacientes e triglicerídeos, aumentados em 23,1% dos pacientes.

A tabela 41 fornece a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo do PASI e da variação (final-inicial) para os grupos tratado com pentoxifilina e placebo. Observa-se que existe uma variação significativa do início para o final do tratamento, para o grupo pentoxifilina ($p = 0,0001$) e para o grupo placebo ($p=0,001$).

Tabela 41 - Análise descritiva e estatística do PASI[illegible]

A tabela 42 fornece a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo da variação (pós-pré) do PASI, segundo o grupo. A análise estatística foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. Observa-se que não existe diferença significativa na variação do PASI ($p=0,71$) entre os grupos tratados com pentoxifilina e placebo.

Tabela 42. Análise descritiva e estatística da variação do PASI segundo o grupo.

Variável	Medicação	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	P valor
DIF PASI	Pento	31	-4,681	5,179	-4	-18,8	4,9	0,71
	Placebo	25	-5,132	7,714	-5,4	-28,6	9,2	

D.P.: Desvio Padrão

Resultados histopatológicos:

A melhora histopatológica, segundo os parâmetros microabscessos de Munro e pústulas espongiformes de Kogoj, somente pôde ser avaliada em 39 dos 56 pacientes que apresentavam tais alterações nas biópsias iniciais. A tabela 43 mostra esses resultados. Não houve diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,58$ teste)

Tabela 43: Análise descritiva e estatística dos neutrófilos epidérmicos

	Mellhora	Não melhora	Total
Pentoxifilina	10	11	21
Placebo	7	11	18
Total	17	22	39

Qui-quadrado $p=0.58$

A tabela 44 fornece a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo da espessura epidérmica inicial, final e da variação (final-inicial) para os grupos tratados com pentoxifilina e placebo. A análise estatística foi realizada pelo teste dos postos sinalizados de Wilcoxon. Observou-se que existe variação significativa no valor médio da espessura, do início ao final do tratamento, para ambos os grupos ($p=0,001$ e $0,002$), mostrando com isso que houve uma queda significativa.

Tabela 44- Análise descritiva e estatística da espessura epidérmica.

Variável	Medicação	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
ESP INIC	Pento	31	0,417	0,163	0,366	0,162	0,789	
ESP FIN	Pento	31	0,321	0,186	0,264	0,114	0,855	
VAR ESP	Pento	31	-0,095	0,160	-0,048	-0,636	0,255	0,001
ESP INIC	Placebo	25	0,474	0,165	0,435	0,264	0,81	
ESP FIN	Placebo	25	0,374	0,207	0,345	0,096	0,855	
VAR ESP	Placebo	25	-0,101	0,157	-0,078	-0,51	0,201	0,002
D.P.: Desvio Padrão								

A tabela 45 fornece a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo da variação (pós-pré) da espessura epidérmica segundo o grupo. A análise estatística foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. Não existiu diferença significativa na variação da espessura epidérmica ($p=0,84$) entre os grupos tratados com pentoxifilina e placebo.

Tabela 45 - Análise descritiva e estatística da variação da espessura epidérmica segundo o grupo.

Variável	Medicação	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
DIF ESP	Pento	31	-0,095	0,160	-0,048	-0,636	0,255	0,84
	Placebo	25	-0,101	0,157	-0,078	-0,51	0,201	
D.P.: Desvio Padrão								

Resultados imunohistoquímicos

Não houve diferença estatística entre os grupos placebo e pentoxifilina para nenhuma das três citoqueratinas: 10($p=0,29$); 14($p=0,07$) e 16($p=0,26$) – teste de Qui-quadrado. Os resultados estão detalhados nas tabelas 46, 47 e 48.

Tabela 46 - Análise descritiva e estatística da citoqueratina 10

	Melhora	Não melhora	Total
Pentoxifilina	13	18	31
Placebo	14	11	25
Total	27	29	56

Qui-quadrado $p=0,29$

Tabela 47 - Análise descritiva e estatística da citoqueratina 14

	Melhora	Não melhora	Total
Pentoxifilina	10	21	31
Placebo	14	11	25
Total	24	32	56

Qui-quadrado $p=0,07$

Tabela 48 - Análise descritiva e estatística da citoqueratina 16 (Qui-quadrado $p=0,26$)

	Melhora	Não melhora	Total
Pentoxifilina	14	17	31
Placebo	15	10	27
Total	31	25	56

5.5.3 AÇÃO DA PENTOXIFILINA NOS DENDRÓCITOS DÉRMICOS UTILIZANDO COMO MODELO PLACAS DE PSORÍASE

Carneiro, SCS, Medeiros R, Magalhães GM, Alves C, Cuzzi T, Sotto MN. An Bras Dermatol 2005; 80(supl3):S314-22

Objetivo e métodos

Estudar os efeitos da pentoxifilina sobre a proliferação das células dendríticas dérmicas, através de técnicas de imunoistoquímica utilizando como modelo lesões cutâneas de psoríase em placas.

Resultados

Análise histopatológica:

A análise dos espécimes de biópsia antes do tratamento revelou 13 casos com quadro histopatológico característicos de psoríase; 13 casos com quadro de dermatite psoriasiforme e 3 casos com quadro histopatológico de dermatite perivascular superficial. Após o tratamento, 8 espécimes apresentaram quadro histopatológico de psoríase, 13 casos com quadro de dermatite psoriasiforme e 8, com quadro histopatológico de dermatite perivascular sem hiperplasia psoriasiforme da epiderme.

Demonstração de dendrócitos dérmicos fator XIIIa+

Foram considerados 58 valores (29 antes e 29 depois do tratamento) uma vez que 3 casos foram desprezados por não apresentarem tecido suficiente para marcação.

Os dendrócitos dérmicos fator XIIIa+ em ambos os grupos foram facilmente demonstrados pela imuno-marcação citoplasmática, em vermelho fúcsia, pelo cromógeno utilizado. Exibiam citoplasma ora amplo com prolongamento dendríticos

evidentes, ora mais alongados, fusiformes ou de citoplasma ovóide. Distribuíam-se principalmente na derme papilar, ao redor dos vasos e, por vezes, lado a lado abaixo da epiderme (fig. 3 A e B). Em alguns casos formavam arranjos nodulares ao redor de estruturas vasculares da derme papilar (fig. 3 C e D).

Nos espécimes tomados após o tratamento eram também numerosos, com predomínio de células fusiformes sobre as dendríticas (Fig. 4)..

A quantificação da população de dendrócitos dérmicos foi realizada, sem que se soubesse o protocolo da biopsia (se de antes ou após o tratamento). Essa quantificação foi realizada por duas vezes, pelo mesmo observador.

Figura 4 - Dendrócitos dérmicos fator XIIIa+ em lesão de psoríase antes de tratamento. As células imunomarcadas mostram-se proeminentes com morfologia dendrítica arborescente e presentes na derme papilar (A). Formam linha celular logo abaixo da epiderme (B). Exibem arranjo nodular ao redor de vasos da derme papilar (C e D). Anticorpo policlonal anti-fator XIIIa; sistema EnVision e cromógeno new fuchsin. A e C (aumento original X200). C e D (aumento original X400).

Figura 5 - Dendrócitos dérmicos fator XIIIa+ em pele de psoríase após tratamento com pentoxifilina (1200mg/dia por 8 semanas). Células imunomarcadas com morfologia dendrítica e fusiforme, distribuídas ao redor dos vasos da derme papilar em biopsia de pele que exhibe epiderme com acantose moderada (A e B). Células imunomarcadas predominantemente fusiformes dispostas paralelamente à junção dermo-epidérmica retificada (C e D). Anticorpo policlonal anti-fator XIIIa; sistema EnVision e cromógeno new fuchsin. A e C (aumento original X200). C e D (aumento original X400).

O gráfico 9 demonstra a distribuição do número de dendrócitos dérmicos fator XIIIa+ nos dois grupos, nas duas quantificações realizadas.

Gráfico 9 - Número de dendrócitos dérmicos fator XIIIa+/0,54 mm² de área dérmica de lesões de psoríase antes (A e C) e após (B e D) tratamento com pentoxifilina (1200mg/dia por 8 semanas). Barra – mediana. A e B – primeira quantificação; B > A (p = 0,0035) C e D – segunda quantificação; D > C (p= 0, 0064) Teste não paramétrico de Mann - Whitney

Fez-se também a análise comparativa de biópsias pareadas (antes e após o tratamento), que exibiam quadro histopatológico característicos de psoríase antes do tratamento (gráfico 10).

Gráfico 10 – Número de dendrócitos dérmicos fator XIIIa+/0,54mm² de derme em lesões de doentes com psoríase com quadro histopatológico característico antes (A) e suas respectivas biópsias após tratamento (B) com pentoxifilina (1200mg/dia por 8 semanas). Barra - mediana ; B > A (p = 0,013) Teste não paramétrico de Mann - Whitney

5.5.4 STUDY OF PENTOXIFYLINE EFFECTS ON TNF-ALPHA EXPRESSION AND DERMAL DENDROCYTES IN PSORIATIC LESIONS

Carneiro S, Medeiros R, Alves C, Cuzzi T, Sotto M. J Am Acad Dermatol 2006;54(3): AB207

TNF-alpha expression modulated by pentoxifylline in psoriatic plaques

Carneiro S, Medeiros R, Alves C, Cuzzi T, Sotto M

Objetivos e métodos

Avaliar a expressão do TNF-alfa nas placas psoriásicas de 30 pacientes antes e após o uso oral de 1200 mg de pentoxifilina, através de técnicas imunoistoquímicas. Utilizou-se anticorpo primário de coelho anti-Fator XIIIa e anti-TNF-alfa. Fotografias digitais de campos seqüenciais de toda a derme foram feitas com aumetno de 200 vezes. A área final medida foi 0,54 mm². Expressão negativa ou positiva do TNF-alfa na epiderme, vasos, células inflamatórias e nervos foi avaliada.

Resultados

Figura 6 - Expressão do TNF-alfa nos dendrócitos papilares e queratinócitos, nos vasos e nos nervos

Expressão do TNF-alfa
nos dendrócitos papilares
e queratinócitos

Expressão do TNF-alfa
nos vasos

Expressão do TNF-alfa
nos nervos

Gráfico 11– Análise qualitativa da expressão TNF-alfa pré e pós tratamento com PTX

5.6 AVALIAÇÃO DA CICLOSPORINA QUANTO A SUA EFICÁCIA TERAPÊUTICA, SUA AÇÃO NAS CITOQUERATINAS, NOS DENDÓCITOS DÉRMICOS E NAS CÉLULAS CD80 E CD86

5.6.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA E IMUNOISTOQUÍMICA DO EFEITO DA CICLOSPORINA NOS QUERATINÓCITOS E DENDRÓCITOS DÉRMICOS NA PSORÍASE

Eduardo Henrique Jorge Lago. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2004. xv, 63 f.: il.; 31 cm.

Orientadores: **Sueli Coelho da Silva Carneiro** e Tullia Cuzzi

Dissertação: Mestre em Medicina (Dermatologia) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2004.

Lago E, **Carneiro S**, Cuzzi T, Magalhães G, Pessanha F, Ramos-e-Silva M. **Clinical and immunohistochemical assessment of the effect of cyclosporin in keratinocytes and dermal dendrocytes in psoriasis.** J Cutan Pathol 2007; 34:15-21

Carneiro SCS, Lago EHJ, Magalhães GM *et al.* Effect of Cyclosporine A on keratinocytes proliferation in the psoriatic skin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17(3):382.

Objetivos, material e métodos

Avaliar clínica e histologicamente o efeito da ciclosporina em pacientes com psoríase, estudar, por técnicas imunohistoquímicas, a ação da droga sobre a proliferação e diferenciação de queratinócitos e proliferação dos dendrócitos dérmicos Fator XIIIa+.

Trinta pacientes com psoríase de intensidade de moderada a grave, ou refratária a outros tratamentos, foram tratados com dose de 3mg/kg/dia de ciclosporina em microemulsão (cápsula gelatinosa mole, Nature's Plus LTDA, Brasil), dividida em duas doses, ajustadas em 0,5mg/kg/dia após quatro semanas, de acordo com a necessidade.

Resultados

Foram incluídos 30 pacientes, no período de abril de 2002 a novembro de 2003, cuja idade variou de 25 a 66 anos. Vinte e dois (73,3%), eram do sexo masculino, e oito (26,7%) do sexo feminino. Cinquenta por cento eram brancos. A doença teve início antes dos 30 anos em um terço dos pacientes.

A maioria dos pacientes apresentava lesões em placas (26), e quatro pacientes apresentavam a forma eritrodérmica da doença. História familiar de psoríase estava presente em 13 (43,3%) pacientes. Hiperlipidemia esteve presente no exame laboratorial inicial de 11 (36,7%) pacientes. O prurido relatado em 25 (83,3%) pacientes, desapareceu em 21, melhorou em três e permaneceu inalterado em um paciente, após o tratamento, enquanto que a doença articular observada em 12 (40%) pacientes, desapareceu em sete e melhorou nos outros cinco.

A média do PASI, antes do tratamento com a ciclosporina, foi de 26,32, variando de 9,3 a 58,4. Após o tratamento de oito semanas, essa média caiu para 3,71, variando de zero a 18,8. A diferença média entre o PASI inicial e o final foi de 22,61, variando de 4,9 até 54,1, com $p < 0,001$ (Tabela 49).

Tabela 49 Análise estatística do PASI (Teste t de *student* pareado)

PASI	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
Inicial	30	26,326	12,823	23,75	9,3	58,4	
Final	30	3,710	4,244	2,70	0	18,8	
VAR PASI	30	22,616	12,342	20,00	4,9	54,1	p<0,001

A média do número de dendrócitos dérmicos por campo antes do tratamento foi de 7,07, variando de 2,90 a 13,71, e após o tratamento foi de 3,68, variando de 0,77 a 8,57. A diferença média entre o número de dendrócitos dérmicos por campo antes e após o tratamento foi de 3,39, com $p<0,001$ (Tabela 50).

Tabela 50 Análise estatística dos dendrócitos dérmicos (teste t de *student*)

Dendrócitos dérmicos	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
Inicial	30	7,07	2,732	6,40	2,90	13,71	
Final	30	3,68	1,75	3,54	0,77	8,57	
Variação	30	3,39	2,95	2,76	-1,62	11,20	p<0,001

Houve concordância entre a variação do PASI e a dos dendrócitos dérmicos em cerca de metade dos pacientes, conforme observado no Gráfico 12.

Gráfico 12 - Variação do PASI versus variação do número de dendrócitos dérmicos

A imunohistoquímica com marcação da CK10 demonstrou mudança do padrão de marcação, com normalização ou tendência à normalização de 26 pacientes (86,7%) após o tratamento com ciclosporina, enquanto a marcação da CK14 demonstrou melhora em 21 pacientes (70%). Há concordância entre essas

duas citoqueratinas, embora não de forma estatisticamente significativa ($p=0,130$ McNemar), devido ao pequeno tamanho do grupo estudado (Gráfico 13).

Gráfico 13 - Melhora do padrão de marcação das citoqueratinas 10 e 14 após o tratamento com ciclosporina

Não houve mudança significativa na expressão de CK 16 quanto à positividade ($p=0,50$ McNemar). Também não houve alteração no modo de expressão quando avaliado como focal e difuso. Pode-se, entretanto, observar na Tabela 51 que houve mudança na distribuição da citoqueratina ao longo da camada de Malpighi. Houve aumento de 50% do número de casos que expressaram a CK 16 na porção mais alta do estrato de Malpighi. Um paciente teve sua dose aumentada em 0,5mg ao fim da quarta semana, por não evoluir com melhora. Apenas dois pacientes apresentaram aumento da creatinina sérica superior a 30%, que normalizou assim que tiveram a dose de ciclosporina reduzida. Houve aumento do ácido úrico ($>1,0$) em 20% dos pacientes. Os demais parâmetros hematológicos não mostraram alteração significativa.

Tabela 51 - Forma e localização da expressão da citoqueratina 16

ANTES DO TRATAMENTO		DEPOIS DO TRATAMENTO	
Negativo	3	Negativo	6
Focal	3	Focal	1
Difuso	24	Difuso	23
Porção alta do estrato de Malpighi	12	Porção alta do estrato de Malpighi	18
Porção média do estrato de Malpighi	12	Porção média do estrato de Malpighi	2
Porção média e alta do estrato de Malpighi	3	Porção média e alta do estrato de Malpighi	3
		Camada basal	1

Microabscesso de Munro e/ou pústula espongiforme de Kogoj, e acantose psoriasiformes, quando presentes, foram considerados marcadores da atividade da doença. Houve desaparecimento do microabscesso de Munro e da pústula de Kogoj em 18 pacientes, e em apenas um paciente houve o surgimento dessas descrições histológicas (Tabela 52). Foi notada melhora da acantose psoriasiforme em 26 pacientes.

Não houve queixas clínicas relacionadas ao uso da droga, nem foram detectados novos casos de hipertensão arterial sistêmicos, definida como pressão sistólica superior a 150 mmHg ou pressão diastólica superior a 90 mmHg.

Tabela 52 - Presença de microabscesso de Munro e/ou pústula de Kogoj

MICROABSCCESSO DE MUNRO E/OU PÚSTULA ESPONGIFORME DE KOGOJ	
Presentes antes do tratamento e ausentes após o tratamento	18
Presentes antes e após o tratamento	2
Ausentes antes e após o tratamento	9
Ausentes antes do tratamento e presentes após o tratamento	1

Figura 7 – Caso 26- lesões eritemato escamosas no tronco e nádegas, antes e após o uso de ciclosporina 3mg/kg/dia durante 8 semanas

5.6.2 EFEITO DA CICLOSPORINA A NA EXPRESSÃO DAS MOLÉCULAS COESTIMULATÓRIAS CD80 E CD86 EM DENDRÓCITOS DÉRMICOS DE PSORÍASE EM PLACAS.

Elizabeth Vaz de Figueiredo Moreno Batista. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2005. xviii, 91 f.: il.; 31 cm.

Orientadores: **Sueli Coelho da Silva Carneiro** e Márcia Ramos e Silva
Tese(Doutorado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2005.

Objetivos e métodos

Avaliar, através de marcação imunohistoquímica, o efeito da ciclosporina A sobre o número de dendrócitos dérmicos CD80+, CD86+ em placas de psoríase, após 8 semanas de uso da droga; demonstrar se há associação entre as variações dos dendrócitos CD80+, CD86+ e os dendrócitos FXIIIa+; mostrar a correlação entre os resultados da imunohistoquímica e a evolução clínica dos pacientes após o uso da ciclosporina A na dose de 3mg/kg/dia em uma amostra de 30 biópsias de pele de pacientes com psoríase em placas, que fizeram parte da casuística do trabalho anterior.

Resultados

Para a análise do número dos dendrócitos dérmicos, foram considerados 29 valores antes e 29 valores após o tratamento com CSA, para cada um dos marcadores utilizados: CD80, CD86 e FXIIIa. Um caso foi desprezado porque não se conseguiu marcação adequada.

Os resultados obtidos com a imunomarcação dos dendrócitos CD80+, CD86+ e FXIIIa+, revelaram que após o tratamento com a CSA houve queda significativa estatisticamente ($p= 0,0001$) tanto para valores absolutos quanto relativos, para todos os dendrócitos marcados.

Gráfico 14- Imunopositividade dos dendrócitos dérmicos em placas de psoríase antes e após tratamento com ciclosporina A na dose de 3mg/Kg/dia por 08 semanas

Redução do número de dendrócitos dérmicos CD80+ após o tratamento com ciclosporina A

O número de células que foram marcadas com o anticorpo anti B7.1 (CD80) humano variou de 7,85 a 3,28 dendrócitos por campo (400x) antes, e de 5,0 a 1,0 dendrócitos por campo após o tratamento com a CSA. Em média a queda foi de 2,71 dendrócitos, o que corresponde a 48% dos dendrócitos marcados. A queda observada foi significativa tanto em termos de variação absoluta ($p= 0,001$), quanto de variação relativa ($p= 0,0001$).

Tabela 53. Análise estatística da variação dos dendrócitos CD80+ em biópsias de placas de psoríase após tratamento com ciclosporina A.

Cód.	Marcador	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
X2	CD80 - antes	29	5,40	1,40	5,14	3,28	7,85	
X3	CD80 - depois	29	2,69	1,12	2,42	1	5	
X20	Var abs CD80	29	-2,71	1,59	-2,72	-5,71		0 0,0001
X24	Var rel* (%) CD80	29	-47,98	22,98	-50,96	-82,24		0 0,0001

D.P.: Desvio Padrão

* Comparação antes e depois do tratamento

Redução do número de dendrócitos dérmicos CD86+ após o tratamento com ciclosporina A

Os dendrócitos marcados com o anticorpo anti B7.2 (CD86) tiveram uma queda média em números absolutos de 3,77 dendrócitos, que corresponde a 56%, dos dendrócitos dérmicos CD86+. A variação em números absolutos foi de 9,85 a 2,85 dendrócitos por campo antes do tratamento, para 5,28 a 0,85 dendrócitos por campo após o tratamento. A queda foi significativa tanto em termos de variação absoluta ($p= 0,0001$) quanto para a variação relativa ($p= 0,0001$).

Tabela 54 - Análise estatística da variação dos dendrócitos CD86+ em biópsias de placas de psoríase após tratamento com ciclosporina A.

Cód.	Marcador	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
X4	CD86 - antes	29	6,61	1,78	6,14	2,85	9,85	
X5	CD86 - depois	29	2,84	1,01	2,85	0,85	5,28	
X21	Var abs CD86	29	-3,77	1,59	-3,86	-6,72	-1,28	0,0001
X25	Var rel* (%) CD86	29	-55,86	14,73	-57,14	-84,55	-21,88	0,0001

D.P.: Desvio Padrão

* Comparação antes e depois do tratamento

Redução do número de dendrócitos dérmicos FXIIIa+ após o tratamento com ciclosporina A

Observou-se que existe queda significativa na marcação dos dendrócitos dérmicos FXIIIa+ após o tratamento, tanto em termos de variação absoluta ($p=0,0001$) quanto para variação relativa ($p=0,0001$). Em média, observou-se uma queda de 3,27 dendrócitos por campo, que corresponde a 41%, na marcação dos dendrócitos dérmicos FXIIIa+. A variação absoluta no número de dendrócitos marcados com o Fator XIIIa foi de 13,71 a 3,43 dendrócitos por campo antes do tratamento para 8,57 a 1,0 dendrócitos por campo, após o tratamento.

Tabela 55 - Análise estatística da variação dos dendrócitos FXIIIa+ em biópsias de placas de psoríase após tratamento com ciclosporina A.

Cód.	Marcador	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
X8	FXIIIa - antes	29	7,30	2,47	7	3,43	13,71	
X9	FXIIIa - depois	29	4,03	1,56	3,96	1	8,57	
X23	Var abs FXIIIa	29	-3,27	2,56	-2,67	-9,31	1,04	0,0001
X27	Var rel* (%) FXIIIa	29	-41,41	22,89	-39,60	-81,88	13,81	0,0001

D.P.: Desvio Padrão

* Comparação antes e depois do tratamento

Redução do PASI após o tratamento com ciclosporina A

Após o tratamento por 8 semanas com ciclosporina A, verificou-se queda significativa no PASI, tanto em termos de variação absoluta ($p=0,0001$) quanto para a variação relativa ($p=0,0001$). Em média, a queda foi de 23 pontos, o que corresponde a 86% do nível pré-tratamento.

Tabela 56 - Análise estatística da variação do PASI em pacientes com psoríase após tratamento com Ciclosporina A

Cód.	Marcador	n	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
X6	PASI - antes	29	26,64	12,93	24	9,3	58,4	
X7	PASI - depois	29	3,72	4,32	2,6	0	18,8	
X22	Var abs PASI	29	-22,92	12,45	-20,2	-54,1	-4,9	0,0001
X26	Var rel* (%) PASI	29	-85,64	17,61	-89,14	-100,00	-26,27	0,0001

D.P.: Desvio Padrão

* Comparação antes e depois do tratamento

Existe associação entre os três marcadores antes e após o tratamento com a CSA, isto é, o seu comportamento é semelhante: quanto maior um marcador, maior é o valor esperado para os outros. Quando analisada a variação absoluta após o tratamento, também encontramos comportamento semelhante na queda dos três marcadores: quanto maior a queda de um, maior é a queda de outro. No entanto, não existe associação significativa entre a queda dos três marcadores e a queda do PASI, isto é, o tamanho da queda do PASI não é relacionado com o tamanho da queda dos marcadores.

Verificou-se que existe concordância (reprodução numérica) significativa entre o CD80 e o CD86 (ICC= 0,518, $P=0,001$), de grau fraco. A concordância entre o CD86 e o FXIIIa é também significativa e de grau moderado (ICC= 0,755, $P<0,0001$). Não há concordância entre o CD80 e o FXIIIa (ICC= 0,295, $p=0,06$).

Gráfico 15 - Correlação entre a variação do CD80 e a variação do FXIIIa.

Gráfico 16 - Correlação entre a variação do CD86 e a variação do FXIIIa.

Gráfico 17 - Correlação entre a variação do CD86 e a variação do PASI.

Gráfico 18 - Correlação entre a variação do CD80 e a variação do PASI.

5.6.3 EFICÁCIA DA CICLOSPORINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA

Lago EHJ, Cássia FF, Fagundes FP, Brotas AM, Araújo CLEM, **Carneiro SCS**
Bol. da SRRJ 2004; 32(113): 4-8

Objetivo e métodos

Avaliar a eficácia terapêutica da ciclosporina em doze pacientes com artrite de trinta que apresentavam psoríase generalizada de moderada a grave, com idade igual ou superior a 18 anos, do ambulatório de Dermatologia/Doenças cutâneo-articulares do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Os pacientes incluídos foram tratados com 3m/kg/dia de ciclosporina em microemulsão, dividida em duas doses, ajustadas em 0,5mg/kg/dia após quatro semanas de acordo com a necessidade.

Resultados

Doze pacientes (40%) tinham artrite (sete homens e cinco mulheres, com idade variando de 30 a 60 anos (média de 46,2 anos). Oito pacientes apresentaram a forma oligo/poliarticular assimétrica; um apresentava artrite erosiva e outro comprometimento axial e entesopatias e dois, poliartrite do tipo AR. Os pacientes apresentavam PASI inicial variando de 9,3 a 58,4 e escala visual da dor entre 8 e 10. Após oito semanas de tratamento houve uma redução média no PASI de 25,125 ($p<0,001$) e de 6 a 8 pontos na escala visual da dor ($p<0,001$). As queixas articulares desapareceram em sete pacientes (58,33%) e regrediram nos outros cinco (41,67%).

6 DISCUSSÃO

A psoríase apresenta elevada prevalência na população mundial e suas características clínicas e histopatológicas são bem conhecidas. Apresenta um grande espectro de manifestações cutâneas e articulares. Apesar de não estar, de forma geral, associada à diminuição da sobrevida, tem um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, principalmente quando há artrite associada.

É uma doença de etiopatogenia complexa, com interação de fatores desencadeantes ambientais e genes de susceptibilidade. Atualmente pode ser considerada uma doença geneticamente programada, na qual o processo inflamatório é desencadeado por estímulos ambientais (infecções, drogas, estresse físico e/ou emocional) e está alterado em virtude de uma deficiência na sua regulação (Gaspari 2006). As complexas interações entre estes diversos fatores são grandes desafios para os pesquisadores.

A idade média de início da doença de 35,7237 (dp 14,64360) foi um pouco mais elevada que a verificada na maior parte dos estudos realizados em países onde a prevalência de psoríase é um pouco mais alta que no Brasil (Lomholt 1964; Bandrup & Green 1964). A idade de início da psoríase tende a variar em diferentes localizações geográficas, e acredita-se que quanto maior a prevalência, mais precocemente ela se inicia (Ferrándiz 2002). Lomholt sugeriu que, quanto mais precocemente esta doença se inicie em uma população, mais importantes são os fatores ambientais envolvidos em seu desencadeamento. Assim, será que o início tardio da psoríase em nossa população poderia estar relacionado ao clima quente e ensolarado durante a maior parte do ano? (Lomholt 1964).

A idade média de início da doença para os pacientes do sexo masculino foi 37,3793(dp.13,21671), e para as pacientes do sexo feminino foi 33,5804 (dp16,11593). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A tendência das mulheres ao desenvolvimento mais precoce da doença foi relatada

em diversos estudos, e observada em nossa amostra (Farber & Nall 1974; Gunawardena 1978; Holgate 1975; Kaur 1997).

As pacientes do sexo feminino também apresentaram um valor médio de PASI significativamente menor ($p < 0,05$), e uma tendência a menor uso de medicações sistêmicas e a um maior período de remissão, apresentando, assim, um quadro de menor gravidade, de acordo com os parâmetros estudados. Este fato não possui paralelo na literatura, podendo representar um achado específico de nossa população (Farber 1968; Gunawardena 1978; Gupta 1995). Woodrow et al. (1975) observaram que o HLA 17 foi mais comum em pacientes do sexo feminino, e sua presença foi associada a uma idade mais precoce de início da psoríase. Reich et al., ao estudar polimorfismos dos genes codificando o TNF- α , encontraram um subtipo relacionado ao início precoce e ao sexo masculino, de forma significativa. É possível que os gêneros apresentem uma variabilidade genética entre si, o que poderia levar às manifestações fenotípicas diferenciadas (Reich et al. 2002). Gupta (1995) relatou que a psoríase possui um maior impacto na qualidade de vida dos pacientes na faixa etária de 18 a 45 anos, e que os homens sofrem um grau maior de estresse relacionado ao trabalho devido à doença. Estes autores não observaram diferença entre os gêneros quanto à gravidade da doença. Sampogna et al. (2006), em um estudo em que foram avaliados pacientes internados, observaram que as mulheres acima de 65 anos apresentavam maior redução na qualidade de vida relacionada à psoríase. Culturalmente, em nosso país, as mulheres possuem uma maior tendência a procurar auxílio médico e uma maior complacência com o tratamento instituído, o que poderia modificar o curso de uma doença crônica como esta. Assim, nossos achados diferenciados com relação ao gênero podem representar uma interação entre fatores genéticos e ambientais únicos de nossa população.

Houve predominância de lesões em placas (>80%). Comprometimento de mucosas não é freqüente e foi encontrado em poucos pacientes. As lesões ungueais foram altamente prevalentes (65 a 80%) e se correlacionaram com a artrite, principalmente axial, de forma estatisticamente significativa, podendo chegar a 100% dos pacientes.

A doença articular variou de 17 a 37% dos pacientes com pequeno predomínio do sexo masculino, sendo que na maior parte (75%), seu início foi

posterior aquele da doença cutânea. Não houve diferença entre os pacientes de início precoce e tardio quanto à prevalência de doença articular. O início das queixas articulares variou de 1 semana a 20 anos (Carneiro et al 1992). A distribuição quanto à origem étnica foi semelhante à de todo o grupo, com discreto aumento da artrite no grupo de mestiços/índios. A queixa mais comum foi artralgia (95,4%) seguida de artrite (39%). A forma oligo/poliarticular foi a mais predominante. As articulações mais acometidas foram os joelhos e as pequenas articulações das mãos e dos pés, seguidos dos tornozelos, punhos e ombros. A sacroileíte e a espondilite foram sintomáticas em 20% dos pacientes. A incidência de artropatia aumentou com a duração da doença e não dependeu da extensão das lesões de pele, ainda que tivesse aparecido após a doença cutânea na maioria das vezes. Havia grande limitação funcional, verificada em aproximadamente 11% dos casos, e mais de 20% deles apresentavam forma grave de doença articular, com 5 ou mais articulações comprometidas. Dois motivos principais estão relacionados à disparidade dos estudos em relação à prevalência das manifestações articulares na psoríase (6,8% a 30%) (Carneiro et al., 1994): o início insidioso, que pode ser interpretado como lesão por esforços repetidos (LER) e o viés examinador (dermatologista ou reumatologista). A revisão sistemática da anamnese aumenta a sensibilidade do diagnóstico, já que o paciente, freqüentemente, não correlaciona a queixa articular com as manifestações dermatológicas.

A psoríase possui provavelmente uma herança multifatorial, e a ocorrência familiar varia na literatura 2,0% a 90,9%. (Kaur et al. 1997; Lomholt, 1964) A prevalência de história familiar encontrada foi de aproximadamente 28%, o que está bastante próximo dos resultados encontrados em estudos realizados na América do Norte. (Farber & Nall 1974). Não houve diferença entre a psoríase tipo I e tipo II o que pode estar relacionado ao achado já discutido acima - idade média de início de doença tardia. Isto refletiria tanto uma carga genética baixa em nossa população, como um ambiente (clima ensolarado) e hábitos culturais (cultura carioca de praia) pouco propícios ao desenvolvimento prematuro da doença.

Cinquenta e cinco pacientes com psoríase vulgar e 134 controles pareados quanto à origem étnica, sexo e idade foram tipados para HLA classe I e

II e para os genes KIR. Houve um discreto predomínio de mestiços/brancos (32,7%), porém os outros subtipos étnicos também foram representados (branco: 18,2%; mestiço/índio: 20%; mestiço/negro: 12,7% e negróide: 16,4%). Dois grupos alélicos mostraram-se mais freqüentes no grupo dos pacientes com psoríase em relação aos controles de maneira estatisticamente significativa: o HLA-B*57 e o HLA-Cw*06. Ambos estiveram presentes de maneira ainda mais significativa nos pacientes com psoríase do tipo I. Estes resultados estão de acordo com a literatura. Em todos os trabalhos nos quais o HLA classe I foi tipificado, o HLA-Cw6 ou Cw*0602 esteve presente com uma freqüência estatisticamente significativa nos pacientes psoriásicos (Ikäheimo et al. 1996; Gonzaga et al. 1996; Enerback et al. 1997; Tai-Gyu et al. 2000; Kundakçi et al. 2002; Luszczek et al. 2002; Xue-Jun et al. 2003; Szczerkowska et al. 2004; Yang et al. 2004). Na Alemanha, Tailândia, China, Suécia e Croácia o HLA-Cw6 foi um marcador apenas na psoríase do tipo I. (Schmitt-Egenolf et al. 1996; Enerback et al. 1997; Kastelan et al. 2000; Choonhakarn et al. 2002; Xue-Jun et al. 2003). O HLA-B*57 também se mostrou aumentado em pacientes chineses com psoríase vulgar (Yang et al. 2004) e foi visto nos pacientes com psoríase do tipo I na Alemanha (Schmitt-Egenolf et al. 1996) e Tailândia (Vejbaesya et al. 1998; Choonhakarn et al. 2002). O estudo brasileiro de Gonzaga et al. (1996) usou métodos sorológicos para estudar 22 pacientes com psoríase vulgar e mostrou uma freqüência aumentada de HLA-Cw6 e B17. Os HLA-B57 e B58 correspondem aos *splits* sorológicos de HLA-B17 e em termos da análise do DNA, aos alelos B*5701, B*5702 ou B*5801.

Neste estudo, os grupos alélicos HLA-B*14 e HLA-Cw*08, significativamente aumentados nos pacientes do tipo II, porém em desequilíbrio de ligação, ainda não foram descritos na literatura como de susceptibilidade à psoríase. O HLA-Cw7 e o HLA-Cw*01 estiveram significativamente aumentados nos pacientes do tipo II na Turquia e na Tailândia, respectivamente (Kundakçi et al. 2002; Choonhakarn et al. 2002).

Em relação ao HLA classe II, o grupo alélico HLA-DRB1*13 esteve presente de maneira estatisticamente significativa apenas nos pacientes com psoríase do tipo I, fato ainda não descrito na literatura. Pelo contrário, Cardoso et al. (2005) publicaram um trabalho com brasileiros e detectaram o alelo HLA-

DRB1*1302 como sendo um alelo protetor, porém não há a descrição da origem étnica do grupo estudado. Estudos sorológicos na Croácia e Turquia mostraram uma frequência aumentada de HLA- DR7 nos pacientes do tipo I (Kastelan et al. 2000; Kundakçi et al. 2002), e em ambos os grupos, em estudo de pacientes filandeses (Ikaheimo et al. 1996a). O HLA-DRB1*0701 esteve presente com maior frequência nos pacientes do tipo I na Alemanha (Schmitt-Egenolf et al. 1993), Croácia (Kastelan et al. 2003) e Taiwan (Shiou-Hwa et al. 1998) e em todos os pacientes, sem relação com o subtipo, na Coreia (Tai-Gyu et al. 2000). O HLA-DRB1*0701 esteve presente também quando pacientes do tipo II em Taiwan foram analisados separadamente (Shiou-Hwa et al. 1998).

O grupo alélico HLA-B*07 esteve presente com maior frequência no grupo de controles em relação aos pacientes, indicando ser um alelo de proteção, entretanto ainda não descrito na literatura como tal. Os antígenos e alelos HLA classe I já descritos como de proteção foram o HLA-A66, -Cw2 e Cw4 (Kundakçi et al. 2002), HLA-A*24, -A*33 e Cw*04 (Choonhakarn et al. 2002) e o Cw*07 (Luszczek et al. 2002).

O HLA-B*57 manteve-se significativamente aumentado nos pacientes com história de psoríase eritrodérmica, nos pacientes com história de internação pela psoríase e naqueles com história de uso de tratamento sistêmico para a doença em comparação ao grupo controle. Comparando os pacientes HLA-B*57 positivos com os negativos, essa diferença só se repetiu quando foram analisados os pacientes com história de tratamento sistêmico. É possível que o tamanho da amostra não seja suficiente para demonstrar esta associação. Outro trabalho publicado recentemente (Gudjonsson et al. 2006) correlacionou o HLA-Cw*0602 com parâmetros clínicos. Gudjonsson et al. (2006) tipificaram 1.019 pacientes da Islândia e destes, 654 (64.2%) foram positivos para Cw*0602. Comparados com os pacientes Cw*0602 negativos, os pacientes positivos tiveram o início da doença mais precocemente, além de acometimento cutâneo mais extenso, recaídas mais frequentes com infecções de orofaringe, ou o desenvolvimento das lesões nos locais de trauma.

Nos pacientes com artrite psoriásica, o HLA-Cw*18 mostrou-se significativamente aumentado, em comparação ao grupo controle. A diferença significativa manteve-se quando comparados os pacientes com e sem artrite. O

HLA-Cw*18 ainda não foi descrito na literatura como de susceptibilidade à artrite psoriásica. Por outro lado, o HLA-B*57 já foi descrito como de susceptibilidade (Beaulieu et al. 1983) e no presente estudo, manteve frequência significativa neste subgrupo de pacientes em relação ao grupo controle. Outros estudos também destacam o HLA-B17 em associação com a artrite (Karvonen et al. 1974; Lopez-Larrea et al. 1990; Fournie et al. 1991), especificidade que por métodos moleculares pode corresponder ao HLA-B*57. O HLA-B*27 é o mais encontrado em associação com a artrite psoriásica (Zachariae et al. 1974; Marcusson et al. 1975; Armstrong et al. 1983; Mc Hugh et al. 1987; Gonzalez et al. 2002) e muitas vezes foi mais fortemente associado à artrite axial (Karvonen et al. 1975; Lambert et al. 1976; Roux et al. 1977; Eastmond et al. 1977; Querio-Silva et al. 2004; Bonfiglioli et al. 2006). Um trabalho brasileiro (Bonfiglioli et al. 2006) realizado em Campinas encontrou 20,79% de positividade para HLA-B*27 com predomínio de comprometimento da coluna vertebral nestes pacientes. No presente estudo, 5 (25%) dos 20 pacientes com artrite apresentava comprometimento axial. De todos os pacientes estudados, apenas 1 foi positivo para HLA-B*27; sendo ele um dos cinco pacientes com envolvimento axial (espondilite). Portanto, a associação HLA-B*27 e artrite axial não se confirmou nesta amostra de pacientes, talvez pelo pequeno número de casos com esse tipo de acometimento.

Schmitt-Egenolf et al. (1996) e Choonhakarn et al. (2002) relataram haplótipos semelhantes em pacientes alemães e tailandeses com psoríase do tipo I: HLA-B57 Cw6 DRB1* 0701 DQA1*0201 DQB1* 0303, o haplótipo EH-57.1, assim denominado por causa do antígeno B57. Kastelan et al. encontraram um haplótipo semelhante em pacientes croatas com psoríase do tipo I, com uma única diferença no alelo DQB1*: B57 Cw6 DRB1* 0701 DQA1*0201 DQB1* 0201 (Kastelan et al. 2003). O mesmo trabalho da Tailândia encontrou outros dois haplótipos, HLA -A*0207 -B*4601 -Cw*01 -DRB1*0 -DQB1*0303 (EH-46.1) e HLA -A*30- B*13- Cw*0602- DRB1*07- DQB1*02 (EH-13.1), o último semelhante ao encontrado em pacientes coreanos (HLA -A*30- B*13 -Cw*0602 -DRB1*07 -DQA1*02 -DQB1*02) (Tai-Gyu et al. 2000), com uma única diferença no alelo DQA1, que não foi tipificado por Choonhakarn et al. (2002). No presente estudo o haplótipo mais freqüente entre os pacientes foi o HLA-A*02 B*57 Cw*06 DRB1*07 DQB1*03, semelhante aos descritos por Schmitt-Egenolf et al. (1996) e

Choonhakarn et al. (2002). Outro haplótipo também encontrado de maneira significativa foi o HLA-A*02 B*13 Cw*06 DRB1*07 DQB1*02, semelhante ao encontrado por Tai-Gyu et al. (2000), com uma única diferença, o alelo HLA-A*30.

O KIR2DL2, que é um receptor de inibição, esteve presente em 70 (53,0%) controles e em 16 (29,1%) pacientes, sugerindo que este pode representar um gene de proteção. De certa maneira, está de acordo com os trabalhos já publicados, que indicam que o KIR2DS1, que é um receptor de ativação, está associado com a ocorrência da psoríase (Luszczek et al. 2004; Suzuki et al. 2005). Em 2004, Nelson et al. publicaram um trabalho revendo os achados de um estudo anterior do mesmo grupo (Martin et al. 2002b) e propuseram que a susceptibilidade para desenvolver a artrite psoriásica aumenta à medida que o genótipo KIR confere um maior perfil de ativação, em detrimento do de inibição. Sabe-se, entretanto, que a presença do gene KIR não representa, necessariamente, a expressão do receptor na superfície das células NK, portanto novos estudos são necessários para esclarecer a real contribuição individual dos receptores KIR na sinalização para as células NK e para os linfócitos T.

As remissões da psoríase foram relatadas em até 55% dos pacientes em vários estudos, a duração destes episódios variou de 1 a 54 anos. (Farber & Nall 1998; Griffiths et al. 2004). Os nossos dados também refletem esta variabilidade entre os pacientes, com a média do maior período de remissão de 41,1004 semanas (dp 96,76408), porém com a mediana de 8,00 semanas. As remissões ocorreram em 57,3% dos pacientes. Os pacientes do tipo I apresentaram uma duração média do maior período de remissão maior que aqueles cuja doença se iniciou tardiamente.

Os episódios de eritrodermia ocorreram em 29,7% dos pacientes, e internações relacionadas à doença em 20,5%, estes percentuais altos refletem o fato de que a população estudada ser acompanhamento em um hospital de referência.

O valor de PASI médio, contudo, foi de 8,0320, com mediana de 5,4000 demonstrando que, mesmo nesta população, a maior parte dos pacientes apresenta um acometimento que pode ser considerado de leve a moderado. Os pacientes estudados apresentavam em média em tempo de evolução de 13,0158 anos, com mediana de 10 anos de evolução, o que é um período já significativo

para que o curso clínico da doença possa ser avaliado na maior parte deles.

Podemos observar uma tendência nos pacientes do tipo I apresentarem episódios de eritrodermia, remissões e de utilização de medicamentos sistêmicos. Estes também apresentaram um PASI médio um pouco mais alto. As tendências observadas estão de acordo com os dados da literatura, onde a psoríase tipo I seria uma doença mais grave, com maior tendência a apresentar surtos de difícil controle, mas que, contudo, apresentaria mais remissões. Já a psoríase tipo II teria uma evolução mais crônica (Christophers & Henselers, 1985). A diferença evolutiva entre os dois grupos se refletiu na apresentação clínica, onde, nos pacientes do tipo I a psoríase gutata e eritrodérmica foram as mais freqüentes, e a forma em placas, de evolução crônica, naqueles do tipo II ($p<0,01$). A psoríase em placas foi o tipo clínico mais prevalente em nosso grupo de pacientes, em acordo com o descrito na literatura (Christophers & Mrowietz, 1999).

Os tratamentos tópicos utilizados pela maior parte dos pacientes refletem as práticas dos nossos hospitais. Chama a atenção, porém, o alto percentual de utilização prévia de corticóides tópicos (59,8%), medicamentos estes associados a altos índices de efeitos colaterais e complicações quando usados cronicamente. Os análogos de vitamina D3 e o tazaroteno foram utilizados por um número relativamente baixo de pacientes, apesar de representarem o tratamento tópico mais eficaz atualmente disponível para psoríase (Aaronson & Lebwohl 2004). Este fato se relaciona provavelmente ao custo destes produtos, o que os torna inacessíveis para parte da nossa população. O fato de que os pacientes do Tipo I apresentaram um uso significativamente maior de análogos de vitamina D3 ($p<0,05$), assim como uma tendência ao maior uso de corticóides tópicos, reflete provavelmente seu maior tempo de evolução de doença.

Houve uma maior utilização de ciclosporina pelos pacientes do tipo I ($p<0,05$), que também poderia estar relacionado ao tempo de evolução. Contudo, isto poderia também decorrer de uma doença de controle mais difícil, uma vez que a ciclosporina é um medicamento que tendemos a prescrever em nossos ambulatórios apenas para pacientes nos quais o metotrexato não é proposta terapêutica satisfatória. Observou-se que 47,8 % dos pacientes já utilizaram metotrexato, o que reflete o fato de que esta droga é a primeira opção para o tratamento sistêmico nos nossos hospitais.

O PUVA foi utilizado por um número relativamente pequeno dos pacientes (16,6%) assim como o UVB (1,5%). A fototerapia tem seu acesso restrito pelo número de vagas e exige disponibilidade de tempo do paciente para sua realização.

Dos pacientes que usaram Dapsona, 80% tiveram resposta considerada entre boa e ótima, com pouquíssimos efeitos colaterais. Esta droga tem sido utilizada como mais uma opção terapêutica.

Avaliações clínicas do uso da pentoxifilina (PTX) na psoríase foram realizadas por Omuleck *et al* (1996), em estudo aberto placebo controlado durante 4 semanas de tratamento, onde encontraram uma queda no PASI estatisticamente significativa (Omulecki *et al.*, 1996). Rigoni e Carneiro (2001), ao realizarem um estudo aberto de pentoxifilina em 18 pacientes com psoríase, também observaram queda importante do PASI em 60%(12) dos pacientes, que obtiveram uma resposta entre boa e ótima (regressão do PASI entre 50 e 100%).

Na amostragem atual, não se observou diferença estatística entre os grupos pentoxifilina e placebo, quando se considerou as variáveis idade, sexo e raça.

O uso da medicação durante oito semanas na dose de 1200mg/dia foi bem tolerado, com excelente perfil de segurança. Alguns pacientes relataram efeitos gastrointestinais leves, como náuseas e desconforto abdominal.

A média da diferença entre PASI final e o inicial foi de -4,681 no grupo pentoxifilina e de - 5,132, no grupo placebo, ambos com variação estatística significativa nas quedas do PASI dentro do grupo ($p=0,001$ – teste dos postos sinalizados de Wilcoxon). Quando se analisou a variação entre os dois grupos, não foi encontrada diferença significativa na variação do PASI ($p=0,71$ – teste de Mann-Whitney).

A média da diferença entre a espessura final e inicial da epiderme foi de - 0,095 no grupo pentoxifilina e de -0,101, no grupo placebo, ambos com variação estatística significativa dentro do grupo ($p=0,001$ e $p=0,002$ – teste dos postos sinalizados de Wilcoxon). Quando foram comparados os dois grupos, não foi encontrada diferença significativa na diminuição da espessura epidérmica ($p=0,84$ – teste de Mann-Whitney). O mecanismo exato responsável pela hiperplasia epidérmica da psoríase não é provado. Os elementos envolvidos são as citocinas

IL-1 e IL-6, que podem ser mitógenos diretos dos ceratinócitos, estimulando a sua proliferação; o $\text{INF-}\gamma$, um desencadeador de hiperplasia epidérmica quando injetado na pele; e a migração de células T na epiderme, que poderia representar um estímulo à proliferação de ceratinócitos por ruptura dos desmossomos, o que desencadearia um programa de resposta regenerativa (Krueger, 2002). A pentoxifilina foi capaz de melhorar estatisticamente a espessura epidérmica, porém não superior ao placebo.

Quanto ao estudo da melhora das pústulas e microabscessos, também não houve diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,583$ teste Qui-quadrado). A presença de leucócitos polimorfonucleares na epiderme psoriásica expressa através destes achados é um dos eventos finais do processo inflamatório. Seu afluxo é estimulado principalmente por IL-8 liberada de ceratinócitos ativados (Krueger, 2002). A falta de efeito da pentoxifilina sobre a IL-8 poderia justificar seu insucesso em reduzir estes achados.

Foi estudada individualmente a expressão de cada citoqueratina e não foi encontrada diferença estatística entre o grupo pentoxifilina e placebo. A coincidência entre os achados clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos reafirma os resultados encontrados e mostra um estreito paralelismo entre a clínica e a histopatologia.

A diminuição do TNF-alfa seria insuficiente, do ponto de vista qualitativo ou quantitativo, para se obter resultados clínicos? Seria necessário bloquear simultaneamente outras células e moléculas?

A placa psoriásica tem mecanismos autoperpetuantes. Estudar a possível ação da pentoxifilina nos dendrócitos dérmicos, encontrados em grande número na psoríase, e que muito provavelmente funcionam como células apresentadoras de antígeno, motivou um protocolo de pesquisa para marcação destas células.

A análise histopatológica da amostra revelou uma tendência à normalização da epiderme nos casos pós-tratamento com pentoxifilina. Oito espécimes, após o tratamento apresentaram quadro histopatológico de dermatite perivascular, com ausência de hiperplasia psoriasiforme da epiderme e 13 espécimes apresentaram quadro de dermatite psoriasiforme, porém sem os comemorativos da psoríase, como microabscessos córneos, pústulas espongiformes e aspecto angiomatoso papilar.

As células Fator XIIIa+, nos espécimes colhidos antes do tratamento, mostraram-se com citoplasma amplo e morfologia dendrítica, e algumas vezes, os prolongamentos citoplasmáticos eram menos evidentes, com aspecto fusiforme ou ovóide. Após a intervenção com a PTX, as células Fator XIIIa+ fusiformes era as predominantes. Tais aspectos se correlacionaram com a tendência à normalização do aspecto histológico geral avaliado pela diminuição da acantose e dos microabscessos de Munro e/ou pústulas espongiformes de Kogoj. Estes achados estão em conformidade com a descrição de Sueki et al. sobre dendrócito dérmicos (DD) em repouso e ativados.

A ciclosporina foi uma medicação efetiva no tratamento de vários pacientes, com ação em diversos momentos da cascata imunológica da doença. Exerce efeito direto nos eventos moleculares da ativação da célula T e liberação de linfocinas, podendo atuar na função e recrutamento de células apresentadoras de antígenos da epiderme (Cooper *et al.*, 1990a; 1990b).

A melhora clínica dos pacientes, demonstrada pela redução significativa do PASI (22,61, $p < 0,001$) após as oito semanas de terapêutica, confirma que a monoterapia com a ciclosporina é eficaz no tratamento da psoríase, mesmo quando utilizada em doses baixas (3mg/kg). Esse resultado está de acordo com outros estudos que também utilizaram baixas doses da medicação (Grossman *et al.*, 1996; Ho *et al.*, 2001).

Houve melhora de outros parâmetros clínicos. A artrite, presente em 12 pacientes antes do tratamento, desapareceu em sete pacientes e melhorou no restante, enquanto que o prurido melhorou ou desapareceu em todos os pacientes que o manifestavam, exceto em uma paciente, (caso 8)

A ausência de queixas clínicas e de alterações significativas nos exames laboratoriais no período do tratamento – oito semanas, 3mg/kg/dia – demonstrou a relativa segurança no uso da medicação.

É possível que a utilização da monoterapia com ciclosporina por período mais prolongado ou com doses maiores possa ocasionar efeitos adversos.

As lesões de psoríase em placas, no entanto, já têm certo tempo de evolução e a presença de dendrócitos CD80+ mostraria uma tentativa de inibir a resposta imune, pela sua ligação ao CTLA-4 nos linfócitos T. Na fase de remissão pós- tratamento, seria esperado, então, que o CD80 preponderasse, o que não

aconteceu. A partir desses resultados, e à luz dos conhecimentos atuais sobre a função dessas moléculas na resposta imune, postulamos que os efeitos inibitórios da CSA sobre a via do NF- κ B, que controla a expressão do CD80 e CD86 (Meyer 1997, Rescigno 1998, Yoshimura 2001), é semelhante para as duas moléculas, diminuindo a expressão de ambas. De fato, foi demonstrado que as células dendríticas maduras têm altos níveis de NF- κ B (Granelli-Piperno 1995) e que o NF- κ B está envolvido na regulação da expressão tanto o CD80 quanto o CD86 (Rescigno 1998, Zhao 1996). Acreditamos que, se uma lesão em placa em remissão espontânea fosse estudada, provavelmente encontraríamos um predomínio dos dendrócitos CD80+ sobre os CD86+.

Quando correlacionamos as quedas dos três marcadores dos dendrócitos com a queda do PASI, verificamos que elas ocorrem simultaneamente, porém em proporções diferentes. O caso 8, no qual o paciente necessitou de aumento na dose de CSA para alcançar melhora clínica, foi o que apresentou menor queda no PASI (26%), menor redução no CD80 (13%) e redução abaixo da média do CD86 (46%). Nos casos em que o PASI caiu para zero (casos 12, 14, 19, 22 e 29), também observamos queda em um dos dois marcadores de atividade bem maior do que a média. Já nos casos com menor queda no PASI (casos 4, 6 e 23) a queda de um dos marcadores de atividade foi bem menor que a média (vide quadro 3). De maneira geral, a queda do PASI foi, no entanto, bem maior que a dos dendrócitos marcados. Esse achado pode ser explicado pela ação direta que a CSA exerce sobre os linfócitos, que comprovadamente diminuem com o uso da droga e deixam de secretar as citocinas e quimiocinas que produzirão as alterações fenotípicas características da psoríase (Baker 1987, Pinski 2003).

Esta é, porém, a primeira vez que se demonstra a diminuição do número de dendrócitos dérmicos com os marcadores de ativação CD80+ e CD86+, em placas de psoríase após tratamento com CSA. Constatamos também a queda dos dendrócitos Fator XIIIa+, confirmando os achados de Lago (2004).

A queda no número de dendrócitos CD86+ foi discretamente maior que a dos dendrócitos CD80+ e 15% maior que a dos dendrócitos Fator XIIIa+, talvez pela maior ação da CSA sobre os dendrócitos ativados.

Sabe-se que o CD86 é suprarregulado rapidamente após a ativação das

células dendríticas, enquanto o CD80, mais tardiamente que o CD86. A ligação CD28-CD86 também é considerada a mais importante na ativação dos linfócitos T quando comparada com a ligação CD28-CD80. O papel principal do CD80 é inibir a proliferação das células T, pela sua ligação preferencial com o CTLA-4 (Collins 2002). O papel do CD80 na psoríase foi demonstrado quando se utilizou o Galiximab (IDEC-114), uma IgG1 que bloqueia apenas a coestimulação (CD80-CD28), e permite a inibição (CD80-CTLA-4) da proliferação dos linfócitos T. Conseguiu-se melhora clínica (queda $\geq 50\%$ no PASI) e diminuição da hiperplasia epidérmica e do número de linfócitos CD3+ (Gottlieb 2002, 2004).

Em lesões ativas de psoríase seria natural que o CD86 predominasse sobre o CD80, e nas em remissão a relação seria inversa. Isso foi demonstrado por Issazadeh (1998) em modelo experimental de encefalomielite alérgica, também por marcação imunohistoquímica. Na fase aguda e de exacerbação da doença, a expressão do CD86 está suprarregulada, enquanto o CD80 está ausente. Na remissão o padrão se inverte, com desaparecimento das células CD86+ e aumento das CD80+.

Os nossos achados são consistentes com a hipótese de que a ciclosporina A além de inibir a proliferação de células T, também afeta negativamente a maturação dos dendrócitos dérmicos.

Embora a principal ação da ciclosporina seja sobre os linfócitos T (Kelly *et al.*, 1986; Baker *et al.*, 1987; Finzi *et al.*, 1989; Yamauchi *et al.*, 2003), ela pode agir sobre outras células, incluindo as apresentadoras de antígeno tanto Langerhans como não Langerhans (Baker *et al.*, 1987; Cooper *et al.*, 1990a; 1990b). Como os dendrócitos dérmicos podem funcionar como APCs, e são reduzidos em número e possivelmente em atividade, pode-se postular que a droga exerça ação direta sobre os mesmos.

A pele contém grande número de células apresentadoras de antígenos, tanto na epiderme quanto na derme. Essas células são de fundamental importância no processo de ativação dos linfócitos T, que é um dos acontecimentos iniciais do mecanismo patogênico da psoríase. Embora as células de Langerhans e as células dendríticas não Langerhans da epiderme sejam as principais responsáveis por essa apresentação de antígeno, algum papel nesse sentido pode ser atribuído aos dendrócitos dérmicos. Além disso, essas células

são grandes produtoras de citocinas, promovendo aumento da expressão de TNF-alfa e IL-8 (Nickoloff *et al.*, 1991), que têm papel relevante na lesão psoriásica.

Portanto, a redução do número e da atividade das células dendríticas dérmicas pode contribuir para diminuir o processo inflamatório da psoríase e a ativação de queratinócitos, reduzindo a produção do TNF-alfa e de outras citocinas. Após o tratamento de oito semanas com a ciclosporina, verificou-se redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) na contagem das células dendríticas Fator XIIIa+ na derme papilar. Houve uma concordância na variação dos dendrócitos dérmicos e do PASI, com redução proporcional em metade dos casos. Essa ação precoce sobre os dendrócitos dérmicos sugere uma ação direta da ciclosporina sobre essas células.

Nas biópsias iniciais, os dendrócitos dérmicos estavam hiperplasiados com amplo citoplasma e morfologia nitidamente dendrítica, presentes de modo difuso em basicamente todos os cones papilares da amostra. Após a intervenção com a ciclosporina, foi observada grande mudança da morfologia e distribuição dessas células, que se tornaram ovaladas, com citoplasma escasso desprovido de prolongamentos dendríticos e esparsamente distribuídas em alguns corpos papilares. Tais aspectos correlacionaram-se também com a tendência à normalização do aspecto histológico geral avaliado pela diminuição da acantose e dos microabcessos de Munro e/ou pústulas espongiformes de Kogoj.

As alterações citológicas observadas nas células dendríticas Fator XIIIa+ podem significar a diminuição de sua atividade que acompanha a melhora clínica da doença.

Após as oito semanas de tratamento, ainda que não significativa estatisticamente, houve melhora da diferenciação celular epidérmica, representada na maioria dos pacientes por normalização ou tendência à normalização da expressão imunohistoquímica das citoqueratinas 10 e 14. A resposta da expressão dessas citoqueratinas parece ser mais lenta do que a resposta clínica avaliada pelo PASI. Esse fato pode ser explicado pela inexistência de efeito direto da ciclosporina na proliferação dos queratinócitos (Kelly *et al.*, 1986). A hiperplasia epidérmica é uma reação à ativação do sistema imune em regiões focais da pele, mediada por linfócitos T CD8+ e CD4+ (Krueger,

2002). Existem diversas proteínas envolvidas com a migração e proliferação dos queratinócitos – EGF e TGF-alfa (Barrandon e Green, 1987) – e com a supressão de sua proliferação – Interferon- γ (Saunders e Jetten, 1994).

Assim, as alterações na proliferação dos queratinócitos podem ocorrer mais tardiamente e de forma secundária à atuação da ciclosporina em linfócitos e interleucinas.

O diabetes mellitus esteve presente em uma taxa um pouco maior (10%), uma vez que sua prevalência no Rio de Janeiro é de 7,5% da população (Oliveira et al, 1989). Nesta cidade, a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) é 16,1%. (Carvalho 1983). Nos pacientes, encontrou-se uma prevalência acentuadamente superior, de 32%. Este fato poderia estar relacionado simplesmente ao fato de que os pacientes são acompanhados em hospitais universitários, representando uma amostra com maior prevalência de comorbidades. Contudo, estes nossos dados estão de acordo com o que vem sendo descrito na literatura recentemente, conforme já mencionado previamente, onde, aparentemente, os pacientes com psoríase representam um grupo de risco cardiovascular mais alto que a população em geral (Neimann 2006). As doenças cardiovasculares possuem um papel significativo como *causa mortis*, sendo responsáveis por 55,3% da mortalidade relacionada a doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil (Oliveira 2006). É necessário, portanto, instituir uma rotina para que estes pacientes sejam avaliados globalmente de forma periódica.

Houve uma prevalência significativamente maior de HAS nos pacientes com psoríase do tipo II, e uma tendência a uma prevalência maior de diabetes, o que provavelmente reflete a distribuição etária deste grupo.

Alterações hematológicas (séries eritró e leucocitária) não foram observadas. A velocidade de sedimentação das hemácias na primeira hora (VHS) esteve elevada nos pacientes com artropatia inflamatória ou psoríase pustulosa, por ocasião da exacerbação da doença e foi sempre inferior a 60 mm na 1ª. hora. Estes achados se superpõem aos da literatura.

O fator reumatóide raramente foi positivo. Anormalidades na migração eletroforética das proteínas foi verificada pelo aumento discreto das frações globulina e diminuição discreta da albumina.

Houve correlação entre obesidade, hiperuricemia, alteração do

metabolismo dos açúcares e das gorduras. Pacientes psoriásicos apresentam estado de tolerância reduzida aos carboidratos e hiperinsulinismo, que é agravado pela obesidade e diabetes. O perfil lipídico também se mostrou alterado principalmente nas frações triglicéridos e colesterol total. A prevalência de dislipidemia varia de 8 a 33%, (baixo HDL, alto LDL, alto triglicérido) (Lessa et al. 1997). Atualmente, há um estudo em curso para avaliar este fator de risco cardiovascular nos pacientes com psoríase.

As transaminases avaliadas em pacientes em uso de MTX ou com história de hepatite medicamentosa anterior, ou alcoolismo, estiveram alteradas entre uma e três vezes os valores basais. Cálcio e fósforo alterados só foram vistos em pacientes com psoríase pustulosa generalizada.

Cristais de monourato de sódio só foram encontrados na sinovianálise de um paciente com artrite de joelho, e serviu para fazer o diagnóstico de artrite gotosa.

Na nossa casuística, a manifestação radiologicamente detectável mais comum foi a espondilite, presente em 60% dos pacientes com doença articular, e as imagens radiológicas mais freqüentes foram parassindesmófitos do tipo “chifre de touro” e do tipo gancho ósseo paradiscal, e mais raramente sindesmófitos e sindesmófitos mistos. Em alguns pacientes, desenvolveram-se sindesmófitos marginais e submarginais. Os locais de maior freqüência foram a transição tóraco-lombar, a região torácica inferior e a lombar alta. A sacroileíte foi sempre bilateral, com erosões, esclerose óssea e desaparecimento do espaço articular. As queixas articulares periféricas foram pela ordem joelhos, tornozelos, interfalangeanas proximais, interfalangeanas distais. As imagens radiológicas mais constantes foram aumento de volume de partes moles, alterações do espaço articular, cistos ósseo subcondrais e, menos frequentemente, erosões ósseas marginais, e osteoporose. Subluxação e anquilose ósseas foram raras. Alguns pacientes apresentaram esporão do calcâneo e outras calcificações periarticulares de ombro, periostite das falanges proximais, ossificação das inserções tendíneas da tuberosidade isquiática e sínfise púbica e muito raramente desaparecimento dos tofos e erosões ósseas marginais dos grandes artelhos. Nos pacientes com alterações degenerativas, os achados mais freqüentes foram osteofitose, discartrose intervertebral, artrose interapofisária, artrose da apófise unciforme

(uncartrose), esclerose do íliaco, hiperostose esquelética idiopática difusa e artrose costovertebral. Na periferia, as artroclases mais atingidas foram: joelhos, interfalangeanas distais, metatarsofalangeanas, carpometacarpianas e tornozelos.

As biópsias hepáticas feitas de forma seriada em 13 pacientes com doses cumulativas de MTX mostraram alterações antes da introdução da droga, o que nos leva a interrogar se as alterações dos fibroblastos que acontecem em vários órgãos também ocorreria no fígado.

A prevalência do sintoma depressão foi extremamente variável, de 3 a 75%, dependendo do local de seleção (pacientes ambulatoriais ou internados) e do método diagnóstico empregado. Estima-se que 17% das pessoas adultas sofram de uma doença depressiva em algum período da vida. (Evans, 2005) Os pacientes de nossa população apresentaram uma taxa elevada de depressão auto-relatada (23,6%, n=61). Estudos mais detalhados são necessários para observar o grau em que este sintoma está presente, mesmo naqueles que não se auto-intitularam deprimidos. Este resultado é, contudo, compatível com o restante da literatura, onde vários estudos têm observado que os pacientes portadores de psoríase possuem uma maior incidência de psicopatologia que a população em geral (Devrimci-Ozguven 2000).

O alcoolismo não esteve presente em prevalência maior que a da população geral (Rego et al. 1991). Contudo, o dado foi obtido através de questionamento direto. O fumo não foi reconhecido como fator agravante pelos pacientes. A gravidez apareceu como fatores favoráveis ao curso da psoríase na maioria das vezes em que foram referidas como fator relacionado.

Em conformidade com os dados da literatura, o percentual de pacientes afetados pelo fenômeno de Koebner foi de 31,3%. Os pacientes do tipo I apresentaram uma tendência maior a relatar o trauma cutâneo como desencadeante, contudo este dado não atingiu significância estatística. Seria interessante que este fator fosse pesquisado em uma população maior de psoriáticos brasileiros, para que uma correlação possa ser estabelecida.

O estresse foi considerado fator desencadeante de doença por 82,2% dos nossos pacientes, e este dado está de acordo com a literatura, onde a maior parte dos estudos relaciona o estresse como um dos fatores relacionados de forma significativa à piora da doença. Cada população possui, contudo, características

psicológicas específicas, assim a forma como os brasileiros lidam com o estresse e com esta doença e de que forma isto a influencia é um tema relevante no estudo da psoríase.

Alguns estudos têm observado que os pacientes de início precoce teriam uma maior dificuldade em lidar com a doença, e assim o estresse teria uma maior influência neste grupo de pacientes. (Gupta 1996) Neste estudo, contudo, o fator emocional não esteve presente de forma diferenciada como desencadeante no grupo de início precoce. Pode-se especular que fatores socioculturais intrínsecos da sociedade brasileira poderiam nivelar a importância do estresse nos dois grupos. Assim, nos pacientes cuja doença se inicia em um momento em que já se tornaram provedores, haveria um estresse crônico, relacionado à sobrevivência do grupo familiar, tornando-os mais susceptíveis a exacerbações induzidas por pequenas quantidades de estresse adicional. Embora os pacientes em que a doença se inicia mais precocemente estejam em uma fase de formação da personalidade, esta fase também está associada a um apoio familiar significativo. Seria interessante quantificar o estresse social em nossos pacientes, e o quanto este influencia a sua doença com o objetivo de caracterizar os dois grupos, uma vez que houve uma alta prevalência do estresse como desencadeador.

Já a faringite apresentou uma associação marcante com a psoríase de início precoce. Estes pacientes apresentaram uma prevalência aumentada do HLA-Cw*06 (Cássia 2006). Este antígeno HLA está associado a características clínicas específicas e a uma frequência maior de surtos de psoríase associados à estreptococcias (Gudjonsson 2002).

O acometimento facial tem sido considerado uma das características diferenciais da psoríase tipo I (Young et al. 2004), o que não foi observado neste estudo. Estes pacientes apresentaram, de forma significativa, maior prevalência de acometimento de tronco e uma tendência a menor acometimento de joelhos e cotovelos. O acometimento do tronco é típico da psoríase do tipo gutata, tipo clínico encontrado com maior frequência neste grupo de pacientes. Já os pacientes com psoríase do tipo II tiveram uma maior tendência ao acometimento de cotovelos e joelhos, e de forma significativa da região sacra, locais típicos da psoríase vulgar ou em placas.

O prurido moderado a intenso foi queixa da maioria dos pacientes, sendo

um dos mais importantes fatores relacionaddos à piora da qualidade de vida, além de poder exacerbar a doença (fenômeno de Koebner).

Ainda não está claro porque alguns pacientes têm prurido e outros não, uma vez que as características fisiopatológicas, clínicas e histológicas de todos são muito similares. Embora a correlação prurido-psoríase não conste em boa parte da literatura, alguns autores encontraram uma prevalência do prurido em torno de 70% (Yosipovitch et al., 2000; Kaur et al., 1997).

O prurido esteve presente em aproximadamente 74% dos pacientes e foi considerado intenso por 35% e moderado por 37%. Quase metade dos pacientes com prurido (48,38%) apresentava este sintoma diariamente. Não houve diferença significativa em relação ao sexo, faixa etária e etnia entre estes pacientes. Quando comparados, os dois grupos (tipo I e tipo II) foram similares quanto à presença e intensidade de prurido, porém os pacientes do tipo II apresentaram o prurido com freqüência diária de forma estatisticamente significativa. Particularmente em relação à idade, o ressecamento cutâneo comum nos pacientes mais velhos pode agravar o prurido, provavelmente através da redução do seu limiar. (Gilchrest, 1982).

Quando se comparou a gravidade e extensão da psoríase através do PASI com a presença ou ausência do prurido, encontrou-se a média de 17,2 e 17,8 respectivamente. Estes valores foram muito próximos, não se configurando diferenças de significado estatístico ($p=0,71$). As pesquisas referentes a esta variável na literatura não mostram uma uniformidade de resultados. Nos trabalhos de Nakamura *et al.* (2003) e de Yosipovitch *et al.* (2000) não foi observada relação entre o prurido e a gravidade da psoríase. No entanto, Szepietowski *et al.* (2002) obtiveram uma correlação significativa. Em nossa opinião, assim como de outros autores, a gravidade da psoríase deve levar em conta outros aspectos além da área acometida e da extensão da doença, como o impacto na qualidade de vida, a localização das lesões, e a presença de dor e prurido (Koo, 2003 *apud* Feldman et al., 2005; Krueger et al., 2000). Frequentemente, a intensidade do prurido reflete o estado emocional do paciente e, se intenso, pode ser um sintoma de ansiedade ou depressão (Griffiths et al., 2004).

Neste estudo os pacientes com prurido relataram com mais freqüência o sentimento de ansiedade ou depressão, embora este dado não tenha

apresentado significância estatística ($p=0,16$). Este resultado encontra respaldo na literatura, onde a maioria dos autores tem observado que as desordens psiquiátricas e o estresse psicossocial são freqüentes e, possivelmente, os principais fatores concomitantes com o prurido na psoríase (GUPTA *et al.*, 1988). Em uma recente publicação, Reich mostrou que a prevalência e a intensidade deste sintoma em indivíduos com psoríase podem ser influenciadas pelo estresse (REICH *et al.*, 2003) nos pacientes geneticamente predispostos (Farber *et al.*, 1986; Farber e Nall, 1974).

O prurido esteve presente em 73,77% dos pacientes ($n=186$), e foi considerado intenso por 32,36%. Quase a metade do grupo dos pacientes com prurido (48,38%) apresentou este sintoma diariamente. Este achado confirma os anteriores, obtidos na mesma instituição (Araújo 2006). Pode-se, então, inferir que ele representa um fator importante a ser considerado na decisão de condutas terapêuticas. Quando comparados, os dois grupos foram similares quanto sua presença e intensidade, porém os pacientes do tipo II apresentaram-no com freqüência diária de forma estatisticamente significativa. Isto poderia estar relacionado à média de idade mais avançada deste grupo, fato que está relacionado à presença de xerodermia, e, em muitos casos, prurido.

Alguns padrões alterados de inervação cutânea têm sido reportados em doenças inflamatórias, dentre elas a psoríase (ROSSI e JOHANSSON, 1998). Naukkarinen *et al* em 1989, demonstraram que a epiderme e a derme das lesões psoriásicas são significativamente mais densamente innervadas com fibras nervosas contendo substância P(SP) quando comparadas com a pele sã destes mesmos pacientes ou com pele de indivíduos saudáveis. A SP está associada a múltiplas respostas celulares, especialmente a degranulação dos MCs e a inflamação neurogênica (via reflexo axônico). Outro aspecto que corrobora a participação do sistema nervoso periférico (SNP) na gênese do prurido foi a demonstração de que a placa psoriásica de pacientes com prurido é ainda mais ricamente innervada na derme superficial e epiderme que a de pacientes sem o sintoma. (NAKAMURA *et al.*, 2003).

Uma das primeiras alterações histológicas observadas nas lesões recentes da psoríase é a degranulação dos MCs (SCHUBERT e CHRISTOPHERS, 1985), resultando a liberação de inúmeros mediadores que

ativam as fibras nervosas responsáveis pelo prurido. Nakamura *et al.* em 2003 descreveram a frequência significativamente aumentada de MCs nas biópsias de pacientes com psoríase e prurido e, demonstraram ultraestruturalmente que os Mcs estavam no seu estado ativado e que havia grânulos mastocitários livres, bem próximos ao perineuro, envolvendo fibras nervosas amielínicas.

Identificamos a presença de um número significativamente maior de mastócitos na derme papilar das placas de psoríase em amostras de pacientes com prurido, comparando com àqueles sem prurido ($p = 0,008$), sugerindo a participação destas células na gênese do prurido, possivelmente via terminação nervosa.

Os achados clássicos da psoríase foram vistos na quase totalidade das amostras, como hiperqueratose, parakeratose extensa, hipo ou agranulose, acantose regular, microabscessos de Munro, pústula espongiiforme de Kogoj, capilares dilatados e tortuosos, bem como infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário na derme papilar. Se considerarmos a prática diagnóstica histopatológica em lesões de psoríase, percebemos que essa frequência não é alcançada rotineiramente. Cabe salientar, no entanto, que em nossa casuística as biópsias foram realizadas por dermatologista experiente, que aplicou o máximo de rigor metodológico na feitura do diagnóstico clínico, tentando selecionar lesões semelhantes entre si, bem características e plenamente desenvolvidas. Dessa forma, uma estreita correlação entre os achados histopatológicos e a apresentação clássica da histologia da psoríase também já era antecipada. Outro dado relevante foi que os achados de histopatologia não apresentaram diferença estatística, à exceção do número de Mcs, quando comparadas populações com e sem prurido, permitindo a inferência que este sintoma não foi capaz de alterar o quadro histológico da psoríase. Nakamura *et al.*, 2003, demonstraram que a placa psoriásica de pacientes com prurido é mais ricamente innervada na derme superficial e epiderme que a de pacientes sem prurido.

É possível que o aumento da inervação cutânea nos pacientes com psoríase e prurido seja um dos principais responsáveis por esse sintoma. O aumento significativo dos mastócitos nas lesões proporcionaria um excelente microambiente para a rápida amplificação da inflamação.

Apesar de todas as possíveis implicações do TNF- α na psoríase e do uso terapêutico dos inibidores específicos dessa citocina apresentarem resultados surpreendentes, as investigações laboratoriais não fornecem o mesmo respaldo. Após a clonagem do TNF- α , surgiram diversos estudos exaltando a sua importância em diversas doenças, entre elas, a psoríase. Austin et al avaliaram a capacidade dos linfócitos em expressar algumas citocinas através de citometria de fluxo. Os pacientes com psoríase em mais de 10% de área corporal foram comparados com controles. Os linfócitos foram separados do sangue (n=14) e da epiderme (n=11) e avaliados quanto à capacidade de expressão de citocinas, comparando com indivíduos controles. Poucos linfócitos expressavam citocinas sem estimulação com ionomicina e não houve diferença entre pacientes com psoríase e controles. O exame *in vitro*, após estimulação, demonstrou que no sangue 50% dos linfócitos dos pacientes com psoríase expressavam TNF- α e 36% do grupo controle (P=0.048). Sessenta por cento dos linfócitos da epiderme expressavam TNF- α . Três foram avaliados quanto à proporção de células CD8+ e CD4+, mostrando que havia maior produção de células T CD8+, 73%, versus células T CD4+, 59%, com significância marginal. Uma porcentagem maior de células da epiderme produzia a citocina em comparação com o sangue 73% vs 35% para CD8+, e 59% vs 37% para CD4+, respectivamente, (Austin et al., 1999). Já Uyemura et al, realizaram um trabalho *in vivo* quantificando a expressão de citocinas pela reação em cadeia de polimerase (PCR) em pacientes com psoríase nas lesões e em áreas não acometidas (n=5), comparando com controles (n=2). Foi realizada análise semiquantitativa baseada na intensidade da banda obtida pela hibridização radioativa. Em todos os fragmentos cutâneos obtidos notou-se expressão do TNF- α com intensidade das bandas de moderada a elevada nas lesões (5/5); moderada na pele não comprometida (5/5) e leve em apenas 1 controle (1/2). Foi ainda avaliada a presença de moléculas de adesão, por imunohistoquímica, que mostrou uma relação direta com os níveis do RNAm do TNF- α (Uyemura et al., 1993). Bonifati et al quantificaram o TNF- α , através do método ELISA, no fluido de bolhas induzidas por pressão negativa, tanto nas lesões de psoríase (n=20) como em áreas não comprometidas (n=20) e compararam com indivíduos-controles (n=10). Além disso, compararam a extensão e a gravidade da doença com os níveis da citocina. Foram incluídos

apenas pacientes com lesões ativas e o fragmento retirado da margem da lesão. Os níveis do TNF- α foram, em média, 4.7 vezes maiores nas lesões do que nas áreas não acometidas; e 17 vezes maiores, em média, que nos controles. Também no soro dos pacientes com psoríase os níveis da citocina foram mais elevados. A quantificação na pele foi maior que no sangue e, houve uma correlação direta entre os níveis de TNF- α e a gravidade da doença, principalmente em relação ao eritema (Bonifati e Ameglio, 1999). Gomi et al selecionaram 21 pacientes com psoríase vulgar ativa, sem tratamento com PASI entre 8 e 57.6 e, avaliaram por radioimunoensaio a quantidade de TNF- α no soro dos pacientes, comparando com controles (n=21). Foi observada tendência de aumento da citocina, mas sem significância estatística em relação aos controles. Nos casos com aumento da citocina, não houve correlação com o PASI (Gomi et al., 1991). Mizutani et al avaliaram a função imunológica dos monócitos no sangue periférico em pacientes com psoríase, mensurando a capacidade de produção de citocinas inflamatórias, entre elas o TNF- α . Utilizaram o método ELISA no sobrenadante da cultura de monócitos. A função dos monócitos na produção da citocina (PBMC – Peripheral Blood Monocytes) foi significativamente mais elevada nos pacientes com psoríase (n=63) do que no grupo controle (n=20; p = 0,01). Pacientes com lesões ativas (agravamento nas últimas 2 semanas) apresentaram níveis mais elevados de TNF α (p< 0,02). Houve correlação da gravidade da doença entre as formas leve e moderada em atividade com os níveis da citocina. Alguns pacientes fizeram teste de estimulação amigdaliana com aumento do TNF- α . Sete pacientes com teste positivo foram submetidos a tonsilectomia, cinco obtiveram melhora clínica e apresentaram redução do TNF α . Doze pacientes iniciaram metotrexato, e 8 obtiveram boa resposta, que foi acompanhada pela redução da citocina (Mizutani et al., 1997). Já Ettehadi et al, estudaram por ELISA os receptores do TNF. Em relação ao p55 (TNF-RI), houve imunorreatividade em 12/16 das lesões com psoríase e em apenas 1/10 das áreas não comprometidas (6 pacientes e 4 controles). Esse resultado foi proporcionalmente maior que o segundo receptor p75 (TNFRII), que demonstrou imunorreatividade em 9/16 das áreas com lesão e 0/10, em áreas sem lesão (Ettehadi et al., 1994)

Outros autores, porém, utilizando o método ELISA, não observaram esse

aumento do TNF- α no fluido de bolhas obtidas por sucção de placa psoriásica (n=5) e no estrato córneo de pacientes com psoríase pustulosa (n=5), quando comparados com controles (n=10). A quantificação no soro foi indetectável em todos os casos (Takematsu et al., 1989). Da mesma forma Schlaak et al avaliaram a produção de TNF- α por linfócitos *in vitro* da epiderme de dois pacientes, após estimulação com lecitina, e encontraram apenas um leve aumento (Schlaak et al., 1994). Fransson avaliou a influência do TNF- α na proliferação e diferenciação em cultura de queratinócito de pacientes com psoríase, comparando com voluntários saudáveis. Concluiu que não havia diferença significativa em relação aos marcadores de proliferação como citoqueratina 16, Ki-67, involucrina e filagrina, quando era associado o TNF- α na cultura (modelo equivalente da pele) (Fransson, 2000). Em outro trabalho o TNF- α demonstrou efeito citostático em queratinócitos normais (Symington, 1989).

Os trabalhos de investigação laboratorial do TNF- α na psoríase são contraditórios em relação ao aumento do mesmo tanto nas lesões quanto no sangue. A análise crítica é baseada nas diferentes metodologias que contemplam amostra pequena, critérios de inclusão e exclusão limitados, uso de testes *in vitro* (não expressam as influências de outras citocinas pelo funcionamento em rede).

Na nossa casuística, a quantificação da proteína TNF- α no soro foi realizada pelo método ELISA e seus resultados variaram entre 0,028 a 2178 pg/ml, Sem diferença estatisticamente significante. Os níveis séricos de TNF- α dos pacientes com psoríase da nossa casuística são semelhantes aos controles. Esse resultado é concordante com a maioria dos investigadores (Gomi et al., 1991; Mizutani et al., 1997; Austin et al., 1999) e apresenta um pilar forte. No exercício da sua função a distância – mecanismo endócrino – a citocina terá níveis, proporcionalmente, muito elevados; desencadeando uma série de respostas inflamatórias, semelhantes a sepse. Mas, como a psoríase não é doença infecciosa, pode-se admiti-la como causadora da SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica), que poderia ser desencadeada pelo TNF- α , com ou sem a participação sinérgica da IL-6, pela formação de proteínas de fase aguda. Em apenas uma pequena fração dos pacientes com psoríase as manifestações clínicas de aumento da temperatura corporal (que deve ser aferida

na mucosa oral ou retal), hiporexia, emagrecimento, adinamia, queda do estado geral, são percebidas; mesmo nos casos em que as lesões são extensas (eritrodermia) e têm duração prolongada. Os dois pacientes com eritrodermia, isto é, acometimento de mais de 90% de área corporal, mantinham atividades laborativas sem perda de rendimento, fato que é muito diferente do observado nos pacientes sépticos ou no eritema nodoso hansênico (Moraes et al., 2001), situações que há aumento sérico da citocina. Por outro lado, na psoríase pustulosa generalizada e mesmo em alguns casos eritrodérmicos, tais manifestações são evidentes e os níveis elevados da citocina explicariam esses achados, o que não foi confirmado por e Takematsu et al. (Takematsu et al., 1989). Apesar disso, alguns autores encontraram elevação significativa dos níveis séricos da citocina em relação aos controles (Bonifati e Ameglio, 1999; Arican et al., 2005).

Partindo do princípio que a pele é um dos maiores tecidos do organismo e o linfócito T (efetor da inflamação na doença) circula pelos tecidos em alta velocidade, as células T poderiam ter alta capacidade de formação da citocina, mas que seria liberada apenas em circunstâncias específicas no microambiente cutâneo, induzida pela IL-1, por exemplo. Os queratinócitos são as maiores fontes dos precursores de IL-1 (Mizutani et al., 1991) e, além disso, há maior expressão dos seus receptores na epiderme lesada (Groves et al., 1994); o que poderia determinar um ciclo vicioso e representar um dos aspectos da autoperpetuação das lesões. Essa hipótese é concordante com Austin et al, que da mesma maneira, só encontraram aumento da capacidade de formação de TNF- α no sangue, após estimulação *in vitro* com ionomicina (Austin et al., 1999). Da mesma forma, Mizutani et al não observaram aumento sérico, mas estudando a função imunológica dos monócitos pelo PBMC-ELISA na formação do TNF- α , notaram aumento significativo da capacidade dessas células, preparadas com endotoxina, em produzirem a citocina (Mizutani et al., 1997).

Apesar da expressão epidérmica e dérmica do TNF- α em pacientes com psoríase e controles não apresentarem diferenças estatisticamente significantes em nossa casuística, esse resultado ampliou as possibilidades de análise. Na psoríase, apesar da falta de consenso, tem sido demonstrado o polimorfismo em algumas formas da doença (Hohler et al., 1997).

Partindo do princípio que os níveis de TNF- α estão muito elevados nas lesões de psoríase, mesmo os estudos com casuística limitada poderiam mostrar diferenças nos pacientes com psoríase em relação aos controles. A boa resposta dos pacientes pela administração de TNF- α recombinante levanta a hipótese de que uma das vias de sinalização para inflamação ou apoptose pode ser ativada na dependência da concentração desta citocina. Níveis muito elevados poderiam supra-regular a via apoptótica e antiinflamatória.

Carneiro et al em 2004 não observaram a presença de TNF-alfa na epiderme, nos vasos, no infiltrado inflamatório e nem nas glândulas sudoríparas de 30 pacientes com psoríase em placas (dados não publicados) através de exame por imunohistoquímica em material parafinado.

Não houve diferença estatística entre a expressão do TNF-alfa na epiderme e na derme em nove pacientes com psoríase da nossa casuística. A “comunicação” entre os dois microambientes parece ser eficiente, equilibrando o perfil de citocinas. Apesar disso, a literatura mostra que há diferenças em relação às linhagens de linfócitos presentes na epiderme (CD8+ > CD4+) e na derme (CD8+ = CD4+) nas placas de psoríase, (Austin et al., 1999).

A importância desta citocina e a grande prevalência da psoríase não deixarão que os pesquisadores desistam de esclarecer melhor a implicação desta complexa substância inflamatória na gênese e na manutenção dos mecanismos inflamatórios e autoperpetuantes da proliferação queratinocítica.

7 CONCLUSÕES

7.1 Caracterização clínica e epidemiológica

1. Os pacientes com psoríase tipo I apresentaram, de forma significativa, maior frequência de faringite como fator desencadeante, acometimento do tronco, lesão tipo gutata, tendência a um valor médio de PASI, tempo médio de duração da remissão maior, maior frequência de história pessoal positiva para episódios de eritrodermia, utilização de medicamentos sistêmicos, remissões e fenômeno de Koebner. No tipo II houve uma frequência maior de acometimento da região sacra, cotovelos e joelhos.
2. O prurido foi um sintoma prevalente nos pacientes (73,77%) sem diferença entre os grupos quanto à presença e intensidade e independente do sexo, da idade, da raça, do perfil psicológico dos pacientes e da gravidade da doença. O prurido também não foi capaz de alterar o quadro histológico, apesar do aumento significativo dos mastócitos na derme papilar das lesões em atividade, que é diretamente proporcional à intensidade do prurido.
3. Pacientes do sexo feminino apresentaram o início da doença significativamente mais precoce, valores de PASI menores e tendências a maior média do maior período de remissão e menor uso de medicamentos sistêmicos.
4. A história familiar de psoríase não apresentou correlação com a idade precoce de início da doença.
5. A prevalência de envolvimento articular variou entre 17 e 38 %, e as forma oligo/articulares foram predominantes, enquanto as alterações ungueais foram prevalentes (65 a 100%) e se correlacionam com o comprometimento articular.

7.2 Freqüências HLA e KIR

1. Os grupos alélicos HLA-B*57 e HLA-Cw*06 foram significativamente mais freqüentes nestes pacientes, indicando risco.
2. O KIR2DL2 esteve significativamente mais freqüente no grupo de controles, indicando proteção.
3. O HLA-B*57 manteve-se significativamente mais freqüente nos pacientes com história de eritrodermia, internação pela psoríase, tratamento sistêmico e artrite psoriásica.
4. O HLA-Cw*18 esteve significativamente mais freqüente apenas nos pacientes com artrite psoriásica.
5. Os grupos alélicos HLA-B*57, HLA-Cw*06 e o haplótipo HLA-A*02 B*57 Cw*06 DRB1*07 DQB1*03 encontrados no presente estudo já foram descritos anteriormente, diferentes do HLA-Cw*18 e do KIR2DL2, que não foram descritos em outros grupos populacionais.

7.3 Expressão do TNF - alfa

1. Não houve aumento da expressão sérica e cutânea (epiderme e derme) do TNF- α nos pacientes com psoríase em relação aos controles.
2. Não foi possível correlacionar a gravidade e a extensão da doença com a expressão do TNF- α no soro, na derme e na epiderme dos pacientes. A epiderme e a derme apresentaram níveis semelhantes de TNF- α .

7.4 Dapsona e Metotrexato

1. Dos pacientes que usaram dapsona aproximadamente 80% tiveram resposta terapêutica entre boa e ótima, que pode ser vista entre a quarta e sexta semanas
2. MTX nas doses de 1-2 gramas, aparentemente estimula resposta regenerativa reacional hepatocitária, e acentuação da fibrose peri-sinusoidal já detectadas nas biópsias anteriores ao tratamento.
3. A partir de 3-4 gramas de dose acumulada, há fibrose, infiltrado inflamatório do espaço porta e formação de septos fibrosos configurando nódulos regenerativos.
4. Nos pacientes sem fatores de risco para doença hepática, como alcoolismo, hepatite viral, diabetes e obesidade, exame físico e avaliação hepática normais, a biópsia poderá ser feita após dose acumulada de MTX de aproximadamente 1-1,5 g e repetida a cada grama. Naqueles com fator de risco, a biópsia hepática deverá ser feita na fase pré-MTX ou no máximo nos primeiros meses da terapêutica e repetida a cada grama de dose acumulada.

7.5 Pentoxifilina

1. A pentoxifilina é droga segura com poucos efeitos colaterais e mostrou resposta terapêutica entre boa e ótima em mais da metade dos pacientes.
2. Reduziu o PASI, a espessura epidérmica, as pústulas espongiformes de Kogoj e os microabscessos de Munro. Também normalizou a expressão das citoqueratinas de maneira estatisticamente significativa dentro do grupo, não sendo superior ao placebo.
3. Aumentou o número de dendrócitos dérmicos e dos mastócitos sem interferir na intensidade do prurido.
4. Houve uma tendência de expressão do TNF menor nos queratinócitos e maior nas células inflamatórias e vasos quando comparados antes e após o tratamento com pentoxifilina enquanto a expressão nos nervos se manteve inalterada

7.6 Ciclosporina A

1. A ciclosporina é droga eficaz e segura no tratamento da psoríase com ou sem artrite quando utilizada em baixas doses (3mg/kg) e por curto período de tempo.
2. Houve desaparecimento dos sinais histológicos de atividade na maioria dos pacientes, normalização ou tendência à normalização do padrão de expressão das citoqueratinas 10, 14 e, menos nitidamente, da citoqueratina 16.
3. Houve redução significativa da quantidade dos dendrócitos dérmicos e grande alteração de seus aspectos citológicos (tamanho e morfologia) após oito semanas de tratamento

4. .Redução do número de dendrócitos dérmicos e dendrócitos dérmicos ativados (marcadores de maturação CD80 e CD86) ocorreram concomitantes à diminuição do PASI.
5. As alterações do padrão das citoqueratinas ocorreram mais tardiamente do que a variação do PASI e dos dendrócitos dérmicos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da psoríase, seus mecanismos de doença e possibilidades terapêuticas tem norteado estes quase trinta anos de atividade acadêmico-científica. Em todo este longo percurso, vi crescer o interesse por esta doença instigante e intrigante, complexa e crônica, à medida que o conhecimento evoluía.

O meu grupo de trabalho tem conseguido contribuir, ainda que de forma tímida, para a construção da história da fisiopatogenia desta doença.

Além deste conjunto de trabalhos, ainda existem vários outros em andamento, como o da qualidade de vida, perfil lipídico, polimorfismo do TNF, avaliação da fadiga e de alguns imunobiológicos.

Ainda assim, muitas questões ainda merecem reflexão:

- 1. Qual será a real prevalência da história familiar em nosso meio?*
- 2. A idade de início mais tardia de nossa população está mesmo ligada a fatores ambientais?*
- 3. As pacientes do sexo feminino seriam protegidas geneticamente em relação à gravidade da doença?*
- 4. Qual a relação real entre o prurido, a qualidade de vida e a depressão?*
- 5. A depressão é causa ou conseqüência da doença e de sua gravidade?*
- 6. Há um padrão diferenciado de resposta ao estresse nos pacientes com psoríase? Como avaliá-lo?*
- 7. Qual a magnitude da relação entre psoríase e síndrome metabólica?*
- 8. O aumento do número de mastócitos na derme de pacientes com psoríase é diretamente proporcional à intensidade do prurido, mas sua degranulação, após alguns tratamentos, não gera intensificação deste sintoma ou aumento da histaminemia. Seriam diferentes os mecanismos*

fisiopatogênicos da degranulação causada pela imunomodulação, daquela que ocorre na hipersensibilidade do tipo 1 ?

9. *Qual é a relação entre dendrócitos dérmicos Fator XIIIa +, mastócitos, TNF-alfa e atividade da doença?*
10. *Quais outras citocinas devem ser bloqueadas ao mesmo tempo, ou em seqüência, para um aumento da resposta terapêutica?*
11. *Haveria uma transformação, ou migração, de uma determinada subpopulação de dendrócitos dérmicos para uma outra subpopulação, na placa ativa e na doença estabelecida?*
12. *Qual seria a real extensão da ação da ciclosporina sobre a proliferação e diferenciação celular, dendrócitos dérmicos e linfócitos T?*
13. *Os grupos alélicos HLA Cw*18 e KIR2DL2 ainda não foram descritos em outras populações. Este achado representa a realidade? O KIR2DL2 é realmente um fator de proteção?*

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaronson DS, Lebwohl M. Review of therapy of psoriasis: the prebiologic armamentarium. *Dermatol Clin*. 2004 Oct;22(4):379-88.

Abbas AK, Lichtman AH. Células e tecidos do sistema imunológico. In: Abbas AK, Lichtman AH, editors. *Imunologia celular e molecular*. 5 ed. São Paulo: Elsevier; 2005a. p. 17-40.

Ackerman, AB, *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*. Pennsylvania: Williams & Wilkins. 1997:663-73.

Akagi A, Tajima S, Ishibashi A et al. Type XVI collagen is expressed in factor XIIIa+ monocyte-derived dermal dendrocytes and constitutes a potencial substrate for factor XIIIa. *J Invest Dermatol*. 2002;118:267-274.

Ameen M, Allen MH, Fisher SA, Lewis CM, Cuthbert A, Kondeatis E, Vaughan RW, Murakami H, Nakagawa H, Barker JN. Corneodesmosin (CDSN) gene association with psoriasis vulgaris in Caucasian but not in Japanese populations. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 414-8.

André P, Biassoni R, Colonna M, Cosman D, Lanier LL, Long EO, Lopez-Botet M, Moretta A, Moretta L, Parham P et al. New nomenclature for MHC receptors. *Nat Immunol* 2001; 2: 661.

Araújo, Camila Lima Moreira Eiras, O prurido na psoríase: Correlação clínica e histopatológica/Camila Lima Moreira Eiras de Araújo. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2006. Orientadoras: Sueli Coelho da Silva Carneiro/Tullia Cuzzi. Dissertação (Mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2006.

Armstrong RD, Panavi GS, Welsh KI. Histocompatibility antigens in psoriasis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondilitis. *Ann Rheum Dis* 1983; 42 (2): 142-6.

Aslanian FM, Lisboa FF, Iwamoto A, Carneiro SC. Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 141-2.

Asumalahti K, Laitinen T, Itkoven-Vatjus R et al. . A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1533-42.

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-gama, interleukin-2 and tumor necrosis factor-alfa, defining T_C 1 (cytotoxic T lymphocyte) and T_H 1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752-9.

Bachelez H. Immunopathogenesis of psoriasis: recent insights on the role of adaptive and innate immunity. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:69-73. Epub 2005 Nov 2. Review

Baker BS, Griffiths CE, Lambert S, Powles AV, Leonard JN, Valdimarsson H, Fry L. The effects of cyclosporin A on T lymphocyte and dendritic cell sub-populations in psoriasis. *Br J Dermatol* 1987; 116:503-10.

Barnes PJ, Brown MJ, Dollery CT, Fuller RW, Heavey DJ, Ind PW. Histamine is released from skin by substance P but does not act as the final vasodilator in the axon reflex. *Br J Pharmacol*, 1986; 88(4):741-5,

Barradon Y, Green H. Cell migration is essential for sustained growth of keratinocytes colonies: the roles of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor. *Cell* 1987;.50:1131-1137.

Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Flow cytometric identification of proliferative subpopulations within normal human epidermis and the localization of the primary hyperproliferative population in psoriasis. *J Exp Med* 1993; 178: 1271-81.

Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med.* 1996 Jun 27;334(26):1717-25

Beaulieu AD, Roy R, Mathon G et al. . Psoriathic arthritis: risk factors for patients with psoriasis – a study based on histocompatibility antigen frequencies. *J Rheumatol* 1983; 10 (4): 633-6.

Bechelli LM & Curban GV. 1963. *Compêndio de Dermatologia*. São Paulo: Atheneu. 783 p1986.

Beljaards RC, Van Beek P, Nieboer C, Stoof TJ, Boorsma DM. The expression of interleukin-8 receptor in untreated and treated psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 1997;289(8):440-3

Berman, B. e Duncan, M.R. Pentoxifylline inhibits normal human dermal fibroblast in vitro proliferation, collagen, glycosaminoglycan, and fibronectin production, and increases collagenase activity. *J Invest Dermatol*1989;.92 (4):605-610.

Berth-Jones J, Hutchinson PE. Progress in self treatment for psoriasis vulgaris, *J Clin Pharm Ther.* 1992;17(4):217-22

Bjerk JR, Krogh HK, Matre R. 1978. Characterization of mononuclear cell infiltrates in psoriatic lesions. *J Invest Dermatol*. 71: 340-3.

Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995; 310: 170.

Blau RH, Kaufman R. Erosive and subluxing cervical spine disease in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14: 111-7.

Bonifati C, Carducci M, Cordiali Fei P, Trento E, Sacerdoti G, Fazio M, Ameglio F. .Correlated increases of tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients – relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 383-7.

Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM, Porcelli SA, Nickoloff BJ. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells. *J Immunol* 2000; 165: 4076-85.

Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H., Bauer C, Gubler HU et al. Biological effects of Cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976;.. 6:468-75.

Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR,. 1983. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 275(3): 181-9.

Bos JD. 1988. The pathomechanisms of psoriasis: the skin immune system and cyclosporine. *Br J Dermatol*. 118: 141-155

Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-1107.

Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alfa. *J Exp Med* 2004; 199: 731-6.

Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nature Reviews* 2005; 5: 699-711

Brandrup F, Holm N, Grunnet N.1982. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical constitution. *Acta Derma Venereol* 62: 229-36.

Braun-Falco O, Schmoeckel C. 1977. The dermal inflammatory reaction in initial psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res*. 258: 9-16.

Braverman IM. The dermal microvasculature unit: relationship to immunological processes and dermal dendrocytes. In: Nickoloff BJ. Dermal immune system. Boca Raton. CRC Press 1993;. 91 p.

Brenner W, Gschnait F, Mayr WR. HLA B13, B17, B37, and Cw6 in psoriasis vulgaris: Association with the age of onset. Arch Dermatol Res 1978; 262:337-9.
Burden AD. Identifying a gene for psoriasis on chromosome 6 (Psors1). Br J Dermatol 2000; 143: 239-41.

Callen JP, Kulp-Shorten CL, Wolverton SE. Methotrexate. In: Wolverton SE. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. Indianapolis. Saunders. 2001; p 205-229.

Cameron AL, Kirby B, Fei W, Griffiths CEM. Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis. Arch Dermatol Res 2002; 249: 363-9.

Cameron AL, Kirby B, Griffiths CEM. Circulating natural killer cells in psoriasis. Br J Dermatol 2003; 149: 160-4.

Camp, RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton, JC, Bibling, FJG. Textbook of Dermatology, 5th ed., Vol 2, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992, 1416-40.

Campbell RD e Townsdale J. Map of the human MHC. Immunology Today 1993;14: 349-52.

Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. J Invest Dermatol 2002; 118: 745-51.

Capon F, Toal IK, Evans JC, Allen MH, Patel S, Tillman D, Burden D, Barker JN, Trembath RC Haplotype analysis of distantly related populations implicates corneodesmosin in psoriasis susceptibility. J Med Genet 2003; 40: 447-52.

Capon F, Trembath RC, Barker JN An update on the genetics of psoriasis. Dermatol Clin. 2004 Oct;22(4):339-47, vii. Review

Carneiro SCS, Abulasia LA, Azulay DR. Dermatoses eritemato escamosas. In: Azulay RD, Azulay DR, editors. Dermatologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 71-83.

Carneiro CSC, Lamy F, Cassia F. The hepatic evaluation in the prolonged use of methotrexate in psoriasis (UFRJ/Brazil- 1990-1997). J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;12(2):S297-1999;

Carneiro SCS, Miranda MJS, Azulay MM, Assis TL, Azulay RDI. Estudo duplo cego de placebo x dapsona em pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica. F Med (Br) 1994b; 109 (4): 133-6.

Carneiro SCS, Oliveira MLW, Viana U Miranda MJS, Azulay RD, Carneiro CS. Psoriasis: a study of osteoarticular involvement in 104 patients. *F Med (Br)* 1994a; 109 (3): 121-5.

Carneiro SCS, Pretti FMN, Lisboa FFCB: Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis – Clinical variants and articular manifestations (HUCFF/UFRJ – Brazil). Abstract of 9th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology 2000; 1: 247.)

Carrington M, Wang S, Martin MP. . Hierarchy to resistance to cervical neoplasia mediated by combinations of KIR and HLA loci. *J Exp Med* 2005 201: 1069-75.

Cerio R, Griffiths CE, Cooper KD, Nickoloff BJ, Headington JT Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin. *Br J Dermatol* 1989;121: 421-431.

Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cells, viruses and câncer. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 41-9.

Chang YT, Tsai SF, Lee DD, Shiao YM, Huang CY, Liu HN, Wang WJ, Wong CK. .A study of candidate genes for psoriasis near HLA-C in Chinese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 418-423.

Chang YT, Shiao YM, Chin PJ, Liu YL, Chou FC, Wu S, Lin YF, Li LH, Lin MW, Liu HN, Tsai SF Genetic polymorphism of the HCR gene and a genomic segment in close proximity to HLA-C are associated with patients with psoriasis in Taiwan. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1104-11.

Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842-7.

Christophers E. 2001. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 26:314-320.

Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM EA, Wolff K, et al, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5 ed. New York: McGraw - Hill; 1999. p. 495-521.

Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: IM Feredberg AZ,Eisen K, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*.6th (ed) NewYork. McGrw-Hill, 1999:407-36, 2003

Choi HB, Han H, Youn JI et al. . MICA 5.1 allele is a susceptibility marker for psoriasis in the Korean population. *Tissue Antigens* 2000; 56:548-50.

Chue-Woo P, Seong-Suk H, Yang-Kyum K, Tae-Yoon K, Tai-Gyu K. Association of TAP and HLA-DM genes with psoriasis in Koreans. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 616-22.

Collins AV, Brodie DW, Gilbert RJ, Iaboni A, Manso-Sancho R, Walse B, Stuart DI, van der Merwe PA, Davis SJ The interaction properties of costimulatory molecules revisited. *Immunity* 2002;.17: 201-210.

Cribier B & Grosshans E. 1993. Les cytokératines dans la peau et les muqueuses malpighiennes. *Ann Dermatol Venerol.* 120:327-335.

Crivellato E, Zacchi T. Association between HLA-B16 and psoriatic spondylitis. *Acta Derm Venereol* 1986; 66(3): 262-4.

Cronstein BN, Eberle MA, Gruber HE 1991. Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;. 88:2441-2445.

Cuzzi-Maya, T.; Pineiro-Maceira, J. *Dermatopatologia: Bases para o Diagnóstico Morfológico.* São Paulo: Editora Roca. 2001. p. 31-32.

De Mare S, Van Erp PEJ, Ramaekers FCS. Flow cytometric quantification of human epidermal cells expression keratin 16 in vivo after standardized trauma. *Arch Dermatol Res.*1990; 282:126-30.

Digiovanna JJ. Systemic retinoid therapy. *Dermatol Clin* (ed)Philadelphia:Saunders;2001:161-7

Duthie MS, Kimber I, Norval M. 1999. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol.* 140:995-1009.

Eckert RL, Crish JF, Robinson NA. 1997. The epidermal keratinocyte as a model for the study of gene regulation and cell differentiation. *Physiol Ver* 77:397-424.

Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ: Epidemiology and genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994; 102 (6):245-75.

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: 1447-1454

Ellis CN et al. . Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986; 256: 3110-3116.

Ely H. Pentoxifylline therapy in dermatology. A review of localized hyperviscosity and its effects on the skin. *Dermatol Clin*, 1988 6 (4):585-608.

Enerbäck C, Enlund F, Inerot A, Samuelsson L, Wahlström J, Swanbeck G, Martinsson T. S gene (corneodesmosin) diversity and its relationship to psoriasis; high content of cSNP in the HLA-linked S gene. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1158-63.

Enlund F, Samuelsson L, Enerbäck C, Inerot A, Wahlström J, Yhr M, Torinsson A, Riley J, Swanbeck G, Martinsson T Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 783-90.

Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol*. 1994 96(1):146-51.

Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18.

Farber EM, Nickoloff BJ, Recht B, Fraki JE. Stress, symmetry, and psoriasis: possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1986;(14): 305-11,

FDA. Food and Drug Administration. Disponível em <<http://www.fda.gov/>> Acesso em 20 ago. 2007

Feldman, S.R. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2005;.53(1): 101-107,

Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;.46: (6): 867-873,

Fierbeck G, Rassner G, Müller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol*. 1990 Mar;126(3):351-5

Fortune DG Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Arch Dermatol*. 2003; 139(6): 752-6

Fortune DG Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. - *Dermatol Clin* 2005; 23(4): 681-94

Fournié B, Granel J, Heraud A, Cambon-Thomsen A, Pages M, Dromer C, Ohayon E, Fournié A. HLA-B and psoriatic rheumatism. Study of 193 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58 (4): 269-73.

Frauworth KA, Thompson CB.. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *J Clin Invest* 2002; 109: 295-299.

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

Fuchs E. Keratins and the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1995; 11:123-53

Gaspari, A.A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2006;54 (S p): 67-80,

Gelfand JM Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* -2005; 53(4): 573

Gilchrest, B.A. Cutaneous sensation and pathophysiology of pruritus, in Soter NA, Baden HP (eds): *Pathophysiology of Dermatologic Diseases*. New York, McGraw-Hill International Book Co, 1984, p. 73-80.

Gilhar A, Grossman N, Kahanovicz S Antiproliferative effect of pentoxifylline on psoriatic and normal epidermis. In vitro and in vivo studies. *Acta Derm Venereol*;1996:437-41

Gilhar Y, Ullmann H, Kerner B Psoriasis is mediated by a cutaneous defect triggered by activated immunocytes: induction of psoriasis by cells with natural killer receptors. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 384-91.

Gladman DD, Cheung C, Ng CM, Wade JA. HLA-C locus alleles in patients with psoriatic arthritis (PsA). *Hum Immunol* 1999; 60 (3): 259-61.

Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2 Suppl):S105-11

Gonzalez S, Brautbar C, Martinez-Borra Polymorphism in MICA rather than HLA-B/C genes is associated with psoriatic arthritis in the Jewish population. *Hum Immunol* 2001; 62 (6): 632-8.

Gonzalez S, Garcia-Fernandez S, Martinez-Borra J. . High variability of HLA-B27 alleles in ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies in the population of northern Spain. *Hum Immunol* 2002; 63 (8): 673-6. Gottlieb et al., 1995

Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS et al. 1999. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 41:728-732

Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, 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: 1627-32.

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: 534-42.

Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, Krueger JG Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB 389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nature Med* 1995; 1:442-7.

Granelli-Piperno A, Pope M, Inaba K, Steinman RM.. Co expression of NF-KB/Rel and Sp1 transcription factors in human immunodeficiency virus 1-induced, dendritic cell-T-cell syncytia. *Proc. Natl. Acad. Sci*1995; 92: 10944-10948.

Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J. Long-term of Cyclosporine in the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:623-629.

Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J* 1986;. 293: 731-2.

Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. 2004. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 135: 1-8.

Gunn I, Leheny W, Lakshmipathi T. HLA antigens in a Scottish psoriatic population. *Tissue Antigens* 1979; 14 (2): 157-64.

Gupta AK, Sibbald RG, Knowles SR, Lynde CW, Shear NH. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(5 Pt 2):858-62.

Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Weiner HK, Mace TM, Schork NJ, Johnson EH, Ellis CN, Voorhees JJ. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol*,1988; v.124, n.7, p. 1052-1057,

Gupta, M.A.; Gupta, A.K. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*,1998; v.139, n.5, p. 846-850,

Hashimoto K, Yoshikawa K. The growth regulation of keratinocytes. *J Dermatol* 1992; 19(11):648-51.

Headington JT. The dermal dendrocyte. *Adv Dermatol*. 1986; 1:159-171.

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

Hessel AB, Cruz-Ramon JC, Lin AN. Agents used for treatment of hiperkeratosis. In: Wolverton SE. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Indianapolis. Saunders.2001 p 671-684.

Higashiyama M, Matsumoto K, Hashimoto K, Yoshikawa K. Increased production of transforming growth factor-alpha in psoriatic epidermis. *J Dermatol* 1991; 18(2):117-9.

Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM . . Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200: 957-65.

Hohler T, Kruger A, Schneider PM, Schopf RE, Knop J, Rittner C, Meyer zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E. A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997; 109(4):562-5.

Housman TS, Rohrbach JM, Fleischer AB, Jr. Phototherapy utilization for psoriasis is declining in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 4:557-9

Iizuka H, Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A. Unique keratinization process in psoriasis: late differentiation markers are abolished because of the premature cell death. *J Dermatol* 2004; 31(4):271-6.

Ivanyi D, Ansink A, Groeneveld E. New monoclonal antibodies recognizing epidermal differentiation-associated keratins in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. Keratin 10 expression in carcinoma of the vulva. *J Pathol*. 1989; 159:7-12.

Jarkivallio, A.; Harvima, I.T. Naukkarinen N, A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. *Arch Dermatol Res* 2003;295: 2-7

Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, Fung JJ, Abu-Elmagd K, Starzl TE. Tacrolimus (FK506) – a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 781-5.

Jenisch S, Koch S, Henseler T. Corneodesmosin gene polymorphism demonstrates strong linkage disequilibrium with HLA and association with psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens* 1999; 54: 439-49.

Jiang, W.Y.; Ravchaudhuri S.P.; Farber, E.M. Double-labeled immunofluorescence study of cutaneous nerves in psoriasis. *Int J Dermatol* 1998; v.37, n.8, 572-4

Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*. 1996;193(4):300-3.

Josaki D, Contrino J, Kristie JI. Pentoxifylline-induced modulation of human leukocyte function in vitro. *Am J Pathol*, 1990; 136:23-30

Khakoo SJ, Thio CI, Martin MP, Brooks CR, Gao X, Astemborski J, Cheng J, Goedert JJ, Vlahov D, Hilgartner M et al. . HLA and NK cell inhibitory genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science* 2004; 305: 872-4.

Kandke L, Krane JF, Ashinoff R, Staiano-Coico L, Granelli-Piperno A, Luster AD. Cyclosporin in psoriasis treatment: inhibition of keratinocyte cell-cycle progression in G1 independent of effects on transforming growth factor alpha/epidermal growth factor receptor pathways. *Arch Dermatol* 1991;127: 1172-9

Kanerva L. Electron microscopy of the effects of dithranol on healthy and psoriatic skin. *Am J Dermatopathol.*1990; 12: 51-62.

Karvonen J, Lassus A, Sievers U, Tiilikainen. HL-A antigens in psoriatic arthritis. *Ann Clin Res* 1974; 6 (5): 304-7.

Karvonen J. HL-A antigens in psoriasis with special reference to the clinical type, age of onset, exacerbations after respiratory infections and occurrence of arthritis. *Ann Clin Res* 1975; 7 (5): 301-11.

Katz HI, Hien NT, Praver SE. Superpotent topical steroid treatment of psoriasis vulgaris-clinical efficacy and adrenal function. *J Am Acad Dermatol.*1987; 16: 804-11.

Kaur, I.; Handa, S.; Kumar, B. Natural History of Psoriasis; A Study from the Indian Subcontinent. *The Journal of Dermatology*,1997; 24, 230-234

Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15): 1098-1104

Kerdel – Vegas F: psoriasis in South América: geographical and racial factors, in psoriasis: Proceedings of International Symposium Stanford University, edited by EM Faber, AJ Cox. Stanford, CA, Stanford University Press 1971, p35

Kirby B, Richards HL, Woo P. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol.*2001; 45:72-76.

Klein J e Sato A.The HLA system. *NEJM* 2000a; 343 (10): 702-9.

Klein J, Sato A. The HLA system. Part II. *NEJM* 2000b; 343 (11): 782-786.

Klein CH e Bloch KV: Estudos Seccionais. In: Medronho RA et al Epidemiologia. São Paulo, Editora Atheneu 2003: 125-50.

Kock A, Schwarz T, Kimbauer R, Urbanski A, Perry P, Ansel JC, Luger TA. Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor alpha: evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J Exp Med* 1990; 172(6):1609-14.

Koo, J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996; v.14, n.3, p. 485-496

Korge B, Stadler R, Mischke D. Effect of retinoids on hyperproliferation-associated keratins K6 and K16 in cultured human keratinocytes: a quantitative analysis. *J Invest Dermatol* 1990;95:450-55. 1990;

Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):3-15. Review.

Korver JE, Vissers WH, van Rens DW, et al. A double-blind, randomized quantitative comparison of calcitriol ointment and calcipotriol ointment on epidermal cell populations, proliferation and differentiation. *Br J Dermatol* 2007; 156(1):130-7

Kragballe K. The future of vitamin D in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(3 Pt 2):S72-6

Krengel S, Geilen CC, Orfanos CE. Histopathology and electron microscopy of psoriasis. In: Maibach HI, editor. *Psoriasis*. 1998;3 ed. New York: Marcel Dekker; 409-17.

Krogh HK, Bjerke R. Identification of subpopulation of mononuclear cells in lesions. *Acta Derm Venerol*. 1979;87(Suppl): 21

Krueger GG, Feldman SR, Camisa C et al 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.

Krueger GG, Bergstresser PR, Lowe NJ, Voorhees JJ, Weinstein GD. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(5 Pt 2): 937-47.

Krueger, G.G. *et al*. 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, 281-285

Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:1-23.

Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1 Suppl 1):S94-100. Review

Lago E, Carneiro S, Cuzzi T, Magalhães G, Cassia F, Pessanha F, Ramos-e-Silva M.A Clinical and immunohistochemical assessment of the effect of

cyclosporin in keratinocytes and dermal dendrocytes in psoriasis. *J Cutan Pathol*. 2007;34(1):15-21

Lambert JR, Wright V, Rajah SM, Moll JM. Histocompatibility antigens in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976; 35 (6): 526-30.

Lanier LL. NK cell receptors. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 359-93.

Larrick JW, Morhenn V, Chiang YL, Shi T. Activated Langerhans cells release tumor necrosis factor. *J Leukoc Biol* 1989; 45(5):429-33.

Laurentaci G, Lomuto M, Favoino B. Immunogenetic analysis of association between HLA antigens and psoriasis vulgaris: population and family studies. *Dermatologica* 1982;165 (6): 591-600

Lebwohl M Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(2 Pt 3):S43-6

Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Oct;45(4):487-98; quiz 499-502

Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 649-61

)

Lee J-I, Ganster RW, Geller DA, Burckart GJ, Thomson AW, Lu L. 1999. Cyclosporine A inhibits the expression of costimulatory molecules on in vitro-generated dendritic cells: Association with Reduced Nuclear Translocation of Nuclear Factor Kappa B. *Transplantation* 68(9):1255-1263.

Lehninger AI, Nelson DL, Cox MM. Células. In: Lehninger AI, Nelson DL, Cox MM editors. *Principios de Bioquímica*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 16-40.

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

Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996;14: 233-258.

Leung DY, Travers JB, Giorno R, Norris DA, Skinner R, Aelion J, Kazemi LV, Kim MH, Trumble AE, Kotb M, et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest* 1995; 96(5):2106-12.

Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and type 1 inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004; 25: 295-305.

Li J, Chen Z, Liu Z, Yue Q, Liu H. Expression of Th17 cytokines in skin lesions of patients with psoriasis. *J Huazhong Univ Technolog Med Sci* 2007;27(3):330-2

Lomholt G. Psoriasis. Prevalence, spontaneous course and genetics. A census study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands. GEC Gad Diss. Copenhagen 1963 *apud* Farber EM e Nall ML The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18.

Long EO, Colonna M, Lanier LL. Inhibitory MHC class I receptors on NK and T cells: a standard nomenclature. *Immunol Today* 1997; 17: 100.

Lopez-Larrea C, Torre-Alonso JC, Rodriguez-Perez A, Coto E. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis* 1990; 49 (5):318-9.

Lowes MA, Lew W, Krueger JG. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2004 Oct;22(4):349-69, vii.

Luszczek W, Manczak M, Cislo M. Gene for the activating natural killer cell receptor, KIR2DS1, is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *Hum Immunol* 2004; 65: 758-66.

Maes M, Song C, Lin A. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 1998;10:313-8

Magalhães GM. Psoríase e Pentoxifilina. Ensaio Clínico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo: avaliação clínica, histopatológica e imunohistoquímica. Teses. 2003.Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro

Magalhães GM, Succi, ICB, Sousa MAJ. Subsídios para o estudo histopatológico das lesões ungueais. *Na Bras Dermatol* 2003, 78(1):49-61

Maksymowych WP, Avina-Zubieta A, Luong MH, Russell AS., An open study of pentoxifylline in the treatment of severe refractory rheumatoid arthritis . *J Rheumatol*. 1995; 22(4):625-9

Mallbris L, Larsson P, Bergqvist SI. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol*. 2005; 124(3):499-504

Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 693-5.

Marcusson J, Moller E, Thyresson N. HLA antigens (17,27,UPS) in psoriasis with special reference to patients with arthritic lesions. *Acta Dermatol Venerol* 1975; 55: 297-300.

Marsh SGE, Parham P, Dupont B et al. . Killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) nomenclature report, 2002. *Immunogenetics* 2003; 55: 220-226.

Martin MP, Gao XJ, Lee JH et al. . Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet* 2002a; 31:429-34.

Martin MP, Nelson GW, Jeong-Hee L et al. Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol* 2002b; 169: 2818-2822.

Martinez-Borra J, Gonzalez S, Santos-Juanes J. Psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis share a 100 kb susceptibility region telomeric to HLA-C. *Rheumatol* 2003; 42: 1089-1092.

McHugh NJ, Laurent MR, Treadwell BL, Tweed JM, Dagger J. Psoriatic arthritis: clinical subgroups and histocompatibility antigens. *Ann Rheum Dis* 1987; 46 (3): 184-8.

McKay IA, Leigh IM. Altered keratinocyte growth and differentiation in psoriasis. In: Pathogenic aspects in psoriasis. Clinics of dermatology. Van der Kerkhof PCM, Bos JD, eds. 1995:105-14.

McKenzie RC, Sabin E. Aberrant signalling and transcription factor activation as an explanation for the defective growth control and differentiation of keratinocytes in psoriasis: a hypothesis. *Exp Dermatol* 2003; 12(4):337-45.

Mehlis SL & Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol*.2003; 49: S44-50.

Melski JW, Stern RS. The separation of susceptibility to psoriasis from age at onset. *J Invest Dermatol* 1981; 77(6):474-7.

Melski JW, Bernhard JD, Stern RS. The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. Associations with early age at onset and multiple previous therapies. *Arch Dermatol* 1983;119:655-9.

Moll R, Franke WW, Schiller DL. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24.

Moll JMH e Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.

Monteiro M, Shapiro SS, Takafuta T. Von Willebrand Factor Receptor GPIIb α is Expressed by Human Factor XIIIa-Positive Dermal Dendrocytes and is Upregulated by Mast Cell Degranulation. *J Invest Dermatol*. 1999;113:272-276.

Monteiro MR, Murphy EE, Galaria NA. Cytological alterations in dermal dendrocytes in vitro: evidence for transformation to a non-dendritic phenotype. *Br J Dermatol*. 2000; 143:84-90.

Morel P, Revillard JP, Nicolas JF et al. Anti-CD4 monoclonal antibody therapy in severe psoriasis. *J Autoimmun* 1992;5: 465-77.

Morganroth GS, Chan LS, Weinstein GD, Voorhees JJ and Cooper KD. Proliferating cells in psoriatic dermis are comprised primarily of T cells, endothelial cells, and Factor XIIIa+ perivascular dendritic cells. *J Invest Dermatol* 1991;96: 333- 340.

Mueller W, Hermann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979;301: 555.
Murray C, Mann DL, Gerber LN et al. . Histocompatibility alloantigens in psoriasis and psoriatic arthritis. Evidence for the influence of multiple genes in the major histocompatibility complex. *J Clin Invest* 1980; 66 (4): 670-5.

Mussi A, Bonifati C, Carducci M, D'Agosto G, Pimpinelli F, D'Urso D, D'Auria L, Fazio M, Ameglio F. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11(3):115-8.

Muto M, Date Y, Ichimiya M. Significance of antibodies to streptococcal M protein in psoriatic arthritis and their association with HLA-A*0207. *Tissue Antigens* 1996; 48 (6): 645-50.

Myers WA, Gottlieb AB, Mease P Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):438-47.

Nakamura, M.; Toyoda, M; Morohashi, M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol*, v.149, n.4, p.718-730, 2003.

Nakane H, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Iizuka H. Elafin, a secretory protein, is cross-linked into the cornified cell envelopes from the inside of psoriatic keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2002; 119(1):50-5.

Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(3): 433-8.

Naumova E, Mihaylova A, Stoitchkov K, Ivanova M, Quin L, Toneva M. Genetic polymorphism of NK receptors and their ligands in melanoma patients: prevalence of inhibitory over activating signals. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 172-8.

Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(5): 829-35.

Nelson WG & Sun TT. The 50- and 58 kdalton keratin classes as molecular markers for stratified squamous epithelia: cell culture studies. *J Cell Biol*.1983 97:244-251.

Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M. Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of

protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J Immunol* 2004; 173: 4273-6.

Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994;94: 202-209.

Neuner P, Urbanski A, Trautinger F, Moller A, Kirnbauer R, Kapp A, Schopf E, Schwarz T, Luger TA. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 97(1):27-33.

Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127(6):871-84.

Nickoloff BJ, Wrone-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol* 1999;155: 145-58.

Nickoloff BJ, Schröder JM, von den Driesch P. Is psoriasis a T cell disease? *Exp Dermatol* 2000; 9: 359-75.

Nickoloff BJ, Borish B, Huang BB, Porcelli AS. Characterization of a T cell line bearing natural killer receptors and capable of creating psoriasis in a SCID mouse model system. *J Dermatol Sci* 2000b; 24: 212-225.

Nickoloff BJ. Creation of psoriatic plaques: the ultimate tumor suppressor pathway. A new model for an ancient T-cell-mediated skin disease. Viewpoint. *J Cutan Pathol* 2001; 28(2):57-64.

Omulecki A, Broniarczyk-Dyla G, Zak Prelich, M *et al*. Is pentoxifylline effective in the treatment of psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34(4): 714-715,.

O'Quinn RP, Miller JL. The effectiveness of tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) in treating recalcitrant psoriasis: a report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2002; 138(5):644-8.

Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(5 Pt 1):829-30.

Pinheiro EM, Baptista MVFM, Lago EHJ. Perfil dos pacientes com psoríase atendidos no HUCFF (UFRJ) no período de 1998 a 2000. *Boletim da Sociedade de Reumatologia do Rio de Janeiro*. 2002; 31: 20-23.

Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Karkkainen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ*. 1990; 24;300(6727):780-3.

Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol* 1994; 130(4): 473-7.

Prinz et al. Chimaeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis. *Lancet* 1991; 338: 320-1.

Purkis PE, Steel JB, Mackenzie IC et al. Antibody markers of basal cells in complex epithelia. *J Cell Sci.* 1990; 97:39-50.

Qin JZ, Chaturvedi V, Denning MF, Bacon P, Panella J, Choubey D, Nickoloff BJ. Regulation of apoptosis by p53 in UV-irradiated human epidermis, psoriatic plaques and senescent keratinocytes. *Oncogene* 2002; 21(19):2991-3002.

Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. The effect of HLA-DR antigens on the susceptibility to, and clinical expression of psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33 (5): 318-22.

Raffoux C, Streiff F, Blum F. HLA-DRw7 dans le psoriasis vulgaire. *C R Seances Acad Sci D* 1980; 290 (13): 883-4.

Rajagopalan S e Long EO. Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease. *JEM* 2005; 201: 1025-9.

Rajalingam R. Diversity of NK cell receptors and their HLA class I ligands. *Ashi quarterly* 2002;2: 68-72.

Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15(1):16-7.

Regezi J, Nickoloff B, Headington J. Oral submucosal dendrocytes: factor XIIIa+ and CD34+ dendritic cells populations in normal tissue and fibrovascular lesions. *J Cutan Pathol.* 1992;19:398-406.

Rescigno M, Martinom, Sutherland CL. Dendritic cell survival and maturation are regulated by different signaling pathways. *J Exp Med* 1998; 188: 2175-2180.

Rigoni ACM, Carneiro SCS. Estudo aberto com pentoxifilina em pacientes com psoríase. *An Bras Dermatol.* 2001; 7:39-49

Ritchlin C, Haas-Smith AS, Hicks D et al. Patterns of cytokine production in psoriatic sinovium. *J Rheumatol* 1998; 25: 1544-52.

Roberts ME, Wright V, Hill AG, Mehra AC. Psoriatic arthritis. Follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 1976; 35(3):206-12.

Robinson DJ, Collins P, Stringer MR, Vernon DI, Stables GI, Brown SB, Sheeran-Dare RA. Improved response of plaque psoriasis after multiple treatments with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol.* 1999; 79(6):451-5

Roenigk, H.H.; Epstein, E.; Maibach, H.I. Skin manifestation of psoriasis and

eczematous psoriasis: maturation. In: Psoriasis (Roenigk HH, Maibach HI, eds), 3rd edn. New York: Marcel Dekker, 1998: p. 3-12.

Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990; 1: 43-46

Rothstein DM and Sayeg MH. T-cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. *Immunological Reviews* 2003; 196: 85-108.

Roux H, Mercier P, Maestracci D, Serratrice G, Sany J, Seignalet J, Serre H. Psoriatic arthritis and HLA antigens. *J Rheumatol* 1977; 4: 64-5.

Runne U & Kunze J. 1982. Short-duration (minutes) therapy with dithranol for psoriasis: a new out-patient regimen. *Br J Dermatol*. 106: 135-139.

Russell TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *NEJM* 1972; 12: 738-40.

Sagawa Y, Shiohara T, Imanishi K, Nagashima M. Is sustained production of tumor necrosis factor-alpha relevant to the development of pustular psoriasis? *Dermatology* 1993; 187(2):81-3.

Sakkas LI, Loqueman N, Bird H, Vaughan RW, Welsh KI, Panvi GS. HLA class II and T cell receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis and psoriasis. *J Rheumatol* 1990; 17 (11): 1487-90.

Saripalli YV, Gaspari AA. Focus on: biologics that affect therapeutic agents in dermatology. *J Drugs Dermatol* 2005; 4(2):233-45.

Saunders NA & Jetten AM. Control of growth regulatory and differentiation-specific genes in human epidermal keratinocytes by interferon gamma. Antagonism by retinoic acid and transforming growth factor beta 1. *J Biol Chem*. 1994; 269: 2016-2022.

Schiller DL, Franke WW, Geiger B. A subfamily of relatively large and basic cytokeratin polypeptides as defined by peptide mapping is represented by one or several polypeptides in epithelial cells. *EMBO J*.1982; 1: 761-769.

Schmitt-Egenolf M, Boehncke WH, Ständer M. Oligonucleotide typing reveals association of type 1 psoriasis with HLA-DRB1*0701/2, -DQA1*0201, -DQB1*0303 extended haplotype. *J Invest Dermatol* 1993; 100 (6): 749-52.

Schopf RE, Aust H, Knop J.. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor α , infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:886-891.

Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin AS, Jr. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding. *J Biol Chem* 1999; 274(45):31868-74.

Schottelius AJG, Moldawer LL, Dinarello ChA . Biology of tumor necrosis-alfa – implications for psoriasis. *Exp Dermatol* 2004; 13: 193-222.

Schwarzenberger K, Udey MC. Contact allergens and epidermal proinflammatory cytokines modulate Langerhans cell E-cadherin expression in situ. *J Invest Dermatol* 1996; 106(3):553-8.

Seignalet J, Clot J, Guilhou JJ. HL-A antigens and some immunological parameters in psoriasis. *Tissue Antigens* 1974; 4(1): 59-68.

Seishima M, Takemura M, Saito K, Kitajima Y. Increased serum soluble Fas, tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 concentrations in generalized pustular psoriasis. *Dermatology* 1998; 196(3):371-2.

Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 116-126.

Sirsjo A, Karlsson M, Gidlof A, Rollman O, Torma H. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes. *Br J Dermatol* 1996; 134(4):643-8.

Sobell JM. Overview of biologic agents in medicine and dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24(1):2-9.

Steffens U, Vyas Y, Dupont B. Nucleotide and amino acid sequence alignment for human killer cell inhibitory receptors (KIR). *Tissue Antigens* 1998; 51: 398-413.

Steinhoff M, Luger TA. The skin cytokine network. In: Bos JD, editor. *Skin Immune System. Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology*. 3 ed. Florida: CRC Press; 2005; 349-72.

Stern RS, Nijsten T, Feldman SR. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 136-9.

Suarez-Almazor ME, Russel AS. Sacroiliitis in psoriasis: relationship to peripheral arthritis and HLA-B27. *J Rheumatol* 1990; 17 (6): 804-8.

Sueki H, Telegan B, Murphy GF. Computer-assisted three-dimensional reconstruction of human dermal dendrocytes. *J Invest Dermatol*. 1995;105:704-708.

Suto Y, Ishikawa Y, Kasahara M. Gene arrangement of the killer cell inhibitory receptor family on human chromosome 19q13.4 detected by fiber-FISH. *Immunogenetics* 1998; 48: 235-41.

Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y. Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1133-6.

Svejgaard A, Nielsen LS, Svejgaard E, Nielsen FK, Hjortshøj A, Zachariae H. HLA in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis: population and family studies. *Br J Dermatol* 1974; 91: 145-53.

Svejgaard A, Svejgaard E, Jersild C. HLA and psoriasis. *Scand J Immunol* 1973; 2:323.

Tai-Gyu K, Hye Jung L, Il-Youn J, Tae Yoon K, Hoon H. The association of psoriasis with human leucocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol* 2000; 114:309-13.

Tazi Ahnini R, Camp NJ, Cork MJ, Mee JB, Keohane SG, Duff GW, di Giovine FS. Novel genetic association between the corneodesmosin (MHC S) gene and susceptibility to psoriasis. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1135-40.

Terui T, Aiba S, Kato T, Tanaka T, Tagami H, Aiba S, Kato T et al. HLA-DR antigen expression on keratinocytes in highly inflamed parts of psoriatic lesions. *Brit J Dermatol*.1987; 116: 87-93.

Thami GP, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27(2): 99-103. Review.

Tigalónowa M, Bjerke JR, Gallati H, Matre R. Immunological changes following treatment of psoriasis with cyclosporin. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989; 146: 142-5.

Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br J Dermatol* 1980; 102 (2): 179-84.

Tilg, H., Eibl, B., Pichl, M. Immune response modulation by pentoxifylline in vitro. *Transplantation* 1993.56:196-201

Tiwari JL, Lowe NJ, Abramovits W, Hawkins BR, Park MS. Association of psoriasis with HLA-DR7. *Br J Dermatol* 1982; 106: 227-30.

Toussaint S & Kamino H. Noninfectious erythematous, papular and squamous diseases. In: D. Elder. *Lever's Histopathology of the Skin* 1997; 8a ed. Philadelphia: Lippincott – Raven. 151-184

Traupe H. The puzzling genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 1995; 13: 99-104.

Trowsdale J, Campbell RD. Complexity in the major histocompatibility complex. *Eur J Immunogenet* 1992; 19: 45-55.

Tsambaos D & Orfanos CE. 1981. Ultrastructural evidence suggesting an immunomodulatory activity of oral retinoid. *Br J Dermatol* 2004 104:3745.

Tsuji K, Nose Y, Ito M, Ozala A, Matsuo I. HLA antigens and susceptibility to psoriasis vulgaris in a non-Caucasian population. *Tissue Antigens* 1976; 8 (1): 29-33.

Tsuji K, Inouye H, Nose Y, Sasazuki T, Osawa A, Ohkido M. Further study on HLA-A, B, C, D, DR and haplotype antigen frequencies in psoriasis vulgaris. *Acta Dermatol Venerol* 1979; 87 (suppl): 107-8.

Turowski G, Kapinska-Mrówka M, Pietrzyk JJ. HLA antigens in psoriasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1980; 28 (1): 119-26.

Turowski G, Pietrzyk JJ, Kapinska-Mrówka M. Locus B HLA antigens in psoriatic patients. Population and family studies and clinical relationship. *Arch Dermatol Res* 1981; 271 (3): 315-24.

Uchi H, Terao H, Koga T, Furue M. Cytokines and chemokines in the epidermis. *J Dermatol Sci* 2000; 24 Suppl 1:S29-38.

Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol*. 1993;101(5):701-5

Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Fry L. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. *Immunol Today* 1986; 7: 257-259.

Van de Kerkhof, Peter CM. Psoriasis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. Londres: Elsevier Limited, 2003; 125-49

Van der Silk AR, Koeleman BP, Verduijn W, Bruining GJ, Roep BO, Giphart MJ. KIR in type 1 diabetes: disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects. *Diabetes* 2003; 52: 2639-42.

Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992; 10:411-52. YOSIPOVITCH, G. *et al.* The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*, 2000;143, n.5,969-973.

Weinberg JM, Bottino CJ, Lindholm J, Buchholz R. Biologic therapy for psoriasis: an update on the tumor necrosis factor inhibitors infliximab, etanercept, and adalimumab, and the T-cell-targeted therapies efalizumab and alefacept. *J Drugs Dermatol* 2005; 4(5):544-55

Weinshenker BG, Bass BH, Ebers GC, Rice GP. Remission of psoriatic lesions with muromonab-CD3 (orthoclone OKT3) treatment. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1132-33.

Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ. Tazarotene gel, a new retinoid. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:85-92.

White SH, Newcomer VD, Mickey MR, Terasaki PI. Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis. *NEJM* 1972; 12: 740-3.

Weiss RA, Eichner R, Sun T. Monoclonal antibody analysis of keratin expression in epidermal diseases: A 48- and 56-Kdalton keratin as molecular markers for hyperproliferative keratinocytes. 1984. *J Cell Biol*. 98:1397-1406.

Winchester R. Psoriatic arthritis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Nova Iorque: Mc Graw Hill, 2003. p 427-36.

Williams F, Meenagh A, Sleator C, Cook D, Fernandez-Vina M, Bowcock AM, Middleton D. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor gene KIR2DS1 is associated with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 2005; 66: 836-841.

Wollina U, Konrad H. Treatment of recalcitrant psoriatic arthritis with anti-tumor necrosis factor-alpha antibody. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16(2):127-9.

Woodrow JC, Dave VK, Usher N, Anderson J. The HLA system and psoriasis. *Br J Dermatol* 1975; 92 (4): 427-36.

Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1878-87.

Wrone-Smith T, Mitra RS, Thompson CB, Jasty R, Castle VP, Nickoloff BJ. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin. *Am J Pathol* 1997; 151: 1321-9.

Yamauchi PS, Rizk D, Kormelli T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol*. 2003 ;49: S66-77.

Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:965-8.

Yoshimura S, Bondenson J, Foxwell BM, Brennan FM, Feldmann M. 2001. Effective antigen presentation by dendritic cells is NF-KB dependent:: coordinate regulation of MHC, co-stimulatory molecules and cytokines. *International Immunology* 13(5): 675-683.

Zachariae R Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18(1): 27-36.

Zachariae H, Sogaard H. Liver biopsy in psoriasis. A controlled study. *Dermatologica*. 1973;146(3):149-55.

Zachariae H, Hjortshøj A, Kissmeyer-Nielsen F, Svejgaard A, Svejgaard E, Zachariae E. HL-A antigens and psoriatic arthritis. *Acta Dermatol Venereol* 1974; 54 (6): 443-7.

Zachariae H, Overgaard Petersen H, Kissmeyer Nielsen F, Lamm L. HL-A antigens in pustular psoriasis. *Dermatologica* 1977; 154(2):73-7.

Zachariae E e Zachariae H. Psoriatic arthritis. In: Roenigk HH, Maibach HI (eds). *Psoriasis*, 3^a ed. Nova Iorque: Marcel Dekker, 1998. p 75-95.

Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007;445(7128):648-51.

Zhao J, Freeman GJ, Gray GS, Nadler LM, Glimcher LH.. A cell type-specific enhancer in the human B7.1 gene regulated by NF-KB. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 777-789.