

*“A physician is obligated to consider more than a diseased organ,  
more even than the whole man – he must view the man in his world.”*

Harvey Cushing



## **Dedicatória**

Dedico este trabalho a todos aqueles  
que me ajudaram nesta viagem académica.

Em especial, dedico-o aos meus pais e aos meus avós,  
pelo carinho, presença e apoio constante.

À Sylvie, Filipa e Sara  
pela grande amizade, paciência e incentivo diários.



# Índice

Resumo.....	7
Palavras-Chave.....	7
Abstract .....	9
Keywords .....	9
Lista de Abreviaturas .....	11
Lista de Tabelas e Gráficos .....	13
Lista de Figuras .....	14
Introdução.....	15
Materiais e Métodos .....	17
A. A OBESIDADE E A FISILOGIA DA PELE .....	19
1. As funções do tecido adiposo.....	19
2. Classificação e avaliação da obesidade .....	20
3. Fisiopatologia da obesidade .....	22
4. Efeitos da obesidade sobre a fisiologia da pele.....	25
B. FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NA OBESIDADE.....	25
C. DERMATOSES ASSOCIADAS AOS EFEITOS MECÂNICOS OU FÍSICOS DA OBESIDADE .....	27
1. Insuficiência venosa crónica .....	27
2. Estrias .....	28
3. Úlceras de pressão .....	29
4. Linfedema.....	29
5. Adipose dolorosa.....	32
6. “Celulite” ou lipodistrofia ginóide .....	32
7. Hiperqueratose plantar .....	33
8. Queratodermia do climatério.....	34
D. DERMATOSES ASSOCIADAS À INSULINO-RESISTÊNCIA .....	35
1. Acantose nigricante .....	37
2. Acrocordões .....	40

3. Queratose pilar .....	42
4. Queratose folicular escamosa.....	42
5. Paraqueratose granular .....	42
E. DERMATOSES ASSOCIADAS AO HIPERANDROGENISMO NA OBESIDADE .....	43
1. Alopecia androgenética .....	44
F. DERMATOSES ASSOCIADAS A OUTROS DISTÚRBIOS METABÓLICOS E OBESIDADE .....	45
1. Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e a pele.....	45
2. Hipotireoidismo, obesidade e a pele .....	46
G. DERMATOSES INFECCIOSAS ASSOCIADAS À OBESIDADE.....	46
H. DERMATOSES INFLAMATÓRIAS E NEOPLÁSICAS NA OBESIDADE.....	48
1. Psoríase.....	48
2. Hidradenite supurativa .....	52
3. Dermatite atópica .....	54
4. Cancro da pele.....	55
I. FARMACOLOGIA DERMATOLÓGICA E OBESIDADE .....	59
J. CONSEQUÊNCIAS DO TRATAMENTO DA OBESIDADE NA PELE.....	61
Conclusão .....	63
Agradecimentos.....	65
Referências bibliográficas .....	67

## **Resumo**

**Introdução:** A obesidade, um problema de saúde crescente e epidêmico, está relacionada com inúmeras disfunções metabólicas e funcionais com repercussões em diversos órgãos. Também a pele é alvo de alterações na obesidade, contudo as alterações cutâneas em pacientes obesos têm sido pouco estudadas.

**Objetivos:** Rever o impacto da obesidade na fisiologia da pele, estudar as dermatoses que mais acometem os pacientes obesos e abordar a sua possível relação causal.

**Materiais e métodos:** Foi feita uma revisão da literatura, entre 2004 e 2014, de artigos indexados nas bases Medline/Pubmed.

**Resultados:** A obesidade conduz a alterações da fisiologia da pele incluindo efeitos sobre a função de barreira, colagênio, glândulas sebáceas e sudoríparas, células adiposas e microcirculação. Está relacionada com um largo espectro de doenças dermatológicas, associadas a fatores mecânicos, inflamatórios, endócrinos/hormonais e genéticos da obesidade. São reconhecidas como mais significativamente relacionadas com o excesso ponderal, as estrias, hiperqueratose plantar, intertrigo, acrocordões e pseudoacantose nigricante.

**Conclusão:** Os cuidados da pele em pacientes obesos merecem atenção especial, não apenas devido à crescente prevalência de dermatoses nesta população, mas também por serem doenças passíveis de prevenção e tratamento médico e/ou cirúrgico.

## **Palavras-Chave**

Obesidade; índice de massa corporal; insulino-resistência; comorbilidades; pele; manifestações cutâneas; dermatoses; psoríase; acantose nigricante



## Abstract

**Introduction:** Obesity, a growing public health concern, is associated with many metabolic and functional disorders affecting various organs. Obesity also affects the skin, however the skin changes in obese patients have been little studied.

**Objectives:** The purpose of this study was to review the impact of obesity on skin physiology, study skin diseases that most affect obese patients and address their possible causal relationship.

**Materials and Methods:** A literature review was made on articles indexed in Medline/Pubmed bases, from 2004 to 2014.

**Results:** Obesity is responsible for changes of the physiology of skin, including effects on the barrier function, collagen, sebaceous and sweat glands, fat cells and microcirculation. Obesity is related to a broad spectrum of skin diseases, associated with mechanical, inflammatory, endocrine/hormonal and genetic factors. The most prevalent dermatosis in obese patients are striae distensae, plantar hyperkeratosis, intertrigo, skin tags and acanthosis nigricans.

**Conclusions:** Skin care in obese patients deserve special attention, not only because of the increasing prevalence of skin diseases in this population, but also because they are preventable and treatable diseases by medical or surgical procedures.

## Keywords

Obesity; body mass index; insulin resistance; comorbidities; skin; skin manifestations; dermatosis; psoriasis; acanthosis *nigricans*



## Lista de Abreviaturas

**ACTH** – Adrenocorticotrofina

**AMPK** – *AMP activated protein kinase*

**AN** – Acantose nigricante

**BADAS** – *Bowel-associated dermatosis arthritis syndrome*

**EGF** – *Epidermal growth factor*

**GABA** – Ácido gama-aminobutírico

**GLP-1** – *Glucagon-like peptide-1*

**IGF-1** – *Insulin growth factor-1*

**IGFBP** – *Insulin like growth factor binding protein*

**IL-1** – Interleucina-1

**IL-6** – Interleucina-6

**MAPK** – *Mitogen-activated protein kinase*

**MC4** – Recetor melanocortina 4

**MSH** – *Melanocyte-stimulating hormone*

**NPY** – Neuropeptídeo Y

**Ob** – *Obese gene*

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PAI-1** – Inibidor do ativador do plasminogénio – 1

**PASI** – *Psoriasis Area Severity Index*

**PCR** – Proteína C reativa

**PEDF** – *Pigment epithelium derived factor*

**PI3K/Akt** – *Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B*

**POMC** – Proopiomelanocortina

**SHBG** – *Sex hormone-binding globulin*

**TGF- $\alpha$**  – *Transforming growth factor- $\alpha$*

**TGF- $\beta$**  – *Transforming growth factor- $\beta$*

**TNF- $\alpha$**  – *Tumour necrosis factor- $\alpha$*

## Lista de Tabelas

TABELA 1. Classificação da obesidade no adulto em função do IMC.....	21
TABELA 2. Principais hormonas e citocinas envolvidas na obesidade .....	24
TABELA 3. Resumo das dermatoses associadas aos efeitos mecânicos ou físicos da obesidade.....	34
TABELA 4. Classificação dos tipos de insulino-resistência.....	35
TABELA 5. Classificação da acantose nigricante de acordo com Curth.....	38
TABELA 6. Resumo das dermatoses associadas à insulino-resistência .....	43
TABELA 7. Doenças de pele frequentemente associadas à <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 .....	45
TABELA 8. Resumo das doenças cutâneas relacionadas com a obesidade .....	59
TABELA 9. Fármacos utilizados em Dermatologia associados ao aumento de peso .....	60

## Lista de Gráficos

GRÁFICO 1. Frequência de dermatoses em pacientes obesos (Estudo de Boza <i>et al</i> ) .....	26
GRÁFICO 2. Frequência de dermatoses em pacientes obesos (Estudo de Al Mutari <i>et al</i> )....	26
GRÁFICO 3. Frequência de dermatoses segundo o grau de obesidade.....	27

## Lista de Figuras

FIGURA 1. Adipocinas: uma nova visão do tecido adiposo .....	20
FIGURA 2. Distribuição da gordura corporal nas mulheres, tipo ginóide, e nos homens, tipo andróide.....	22
FIGURA 3. Úlcera venosa na região maleolar, hiperpigmentação e lipodermatoesclerose ....	28
FIGURA 4. Estrias associadas a obesidade abdominal.....	29
FIGURA 5. Linfedema incipiente no membro inferior em paciente obeso .....	30
FIGURA 6a. <i>Elephantiasis nostras verrucosa</i> .....	30
FIGURA 6b. Linfedema massivo localizado .....	31
FIGURA 7. Doença de Dercum – localização dos lipomas e sintomas associados.....	32
FIGURA 8. Queratodermia do climatério.....	34
FIGURA 9. Acantose nigricante na região axilar .....	37
FIGURA 10. Patogenia da acantose nigricante.....	39
FIGURA 11. Acrocordões na nuca e associados a acantose nigricante da axila .....	41
FIGURA 12. Acrocordões associados a acantose nigricante na face lateral do pescoço.....	41
FIGURA 13. Hiperandrogenismo em paciente obesa, manifestado clinicamente por hirsutismo na região abdominal .....	43
FIGURA 14. Erisipela e linfedema após surtos repetidos desta infecção.....	47
FIGURA 15. Psoríase inversa e estrias em paciente obesa.....	48
FIGURA 16. Paciente obesa com hidradenite supurativa e estrias na axila .....	53
FIGURA 17. Mecanismos genéticos da obesidade associados ao melanoma. ....	57

## Introdução

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um estado patológico de acumulação excessiva de tecido adiposo e é quantificada por um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>1</sup> É uma doença global e epidémica, de prevalência crescente. Os dados mais recentes em adultos portugueses revelaram que em 2013, cerca de 1 milhão sofria de obesidade e 3,5 milhões de pré-obesidade.<sup>2</sup>

A obesidade é frequentemente acompanhada de comorbilidades que resultam da acumulação excessiva de tecido adiposo, incluindo a síndrome metabólica, diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares, neoplasias, transtornos psiquiátricos, entre outras, com implicações para o doente, para os diversos profissionais de saúde e para a sociedade em geral.<sup>3-6</sup>

A pele é também influenciada pela obesidade, sendo que o excesso de deposição de gordura predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de múltiplas condições dermatológicas.<sup>7-9</sup> Os efeitos da obesidade na pele podem ser de natureza mecânica, resultante do grande volume das dobras/pregas cutâneas, ou de natureza endócrina, metabólica e inflamatória, resultante da secreção pelas células de tecido adiposo de vários peptídios com atividade hormonal e citocinas.<sup>4,10</sup>

Há um recente interesse no estudo do papel da obesidade nas doenças da pele e prevê-se que no futuro estas passem a representar um aumento da proporção da atividade dos Dermatologistas.<sup>1,5</sup> Contudo, existem ainda poucos estudos a respeito das alterações cutâneas na população com excesso de peso, o que nos motivou para realizar o presente estudo, que tem como objetivo principal descrever as manifestações dermatológicas da obesidade.



## **Materiais e Métodos**

Para esta dissertação, que representa uma revisão da literatura existente sobre o tema *O impacto da obesidade na pele*, foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* (US National Library of Medicine, National Institute of Health) através do site **www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed**, usando as palavras, ou associação de palavras, seguintes: “obesity”, “body mass index”, “insulin resistance”, “comorbidities”, “skin”, “skin manifestations”, “dermatosis”, “psoriasis” e “acanthosis *nigricans*”. Foram também consultados os sites da Direção-Geral da Saúde (DGS) – Alimentação saudável em números, World Health Organization, Medscape, American Academy of Dermatology e WebMD. Os artigos foram extraídos das bases de dados respetivas, através da plataforma webvpn.uc.pt, posta ao dispor dos estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC).

Os artigos foram selecionados no período entre o ano 2004 e 2014. Foram privilegiados os artigos escritos no idioma inglês e português.

Esta dissertação foi escrita ao abrigo do novo acordo ortográfico.



## A. A obesidade e a fisiologia da pele

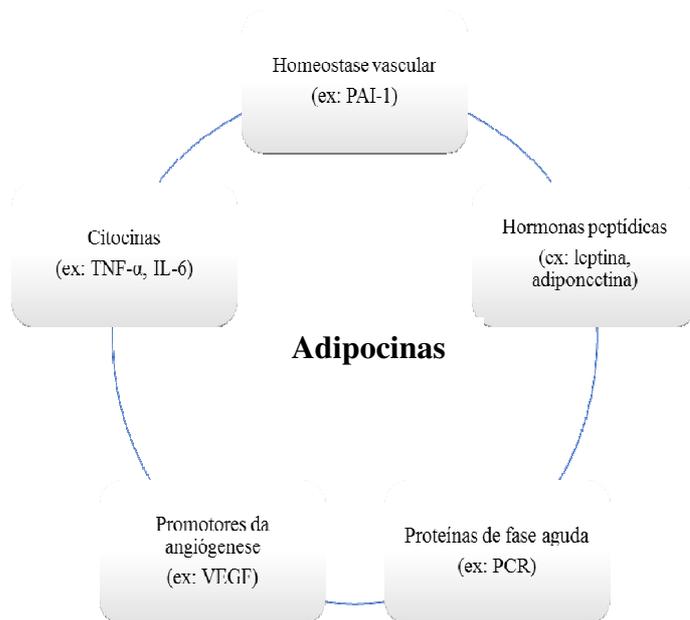
### 1. As funções do tecido adiposo

O tecido adiposo não é apenas um reservatório inerte de lípidos e energia. É biologicamente ativo, sintetiza diversas substâncias com propriedades pró-inflamatórias, pró-trombóticas e vasoativas e apresenta um papel importante na integração de sinais endócrinos e metabólicos.<sup>11-13</sup>

O tecido adiposo aglomera-se em depósitos pelo corpo, podendo estar associados com toda a pele, constituindo o tecido adiposo subcutâneo, e aos órgãos da cavidade torácica e abdominal, constituindo o tecido adiposo visceral. Além destas diferenças anatómicas existem outras, nomeadamente celulares, moleculares e fisiológicas. Comparativamente ao tecido adiposo subcutâneo, o visceral contém um maior número de células inflamatórias, imunitárias, recetores de androgénios e os adipócitos são metabolicamente mais ativos, mais sensíveis à lipólise e mais insulino-resistentes. Os adipócitos subcutâneos estão mais relacionados com a absorção de ácidos gordos livres circulantes e triglicéridos. A acumulação de gordura visceral é a que está mais associada a patologias inflamatórias e a comorbilidades e, conseqüentemente, a uma maior mortalidade.<sup>13</sup>

Os produtos de secreção do tecido adiposo (Figura 1), que incluem hormonas peptídicas e adipocinas como a leptina, adiponectina, resistina, visfatina, *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), inibidor do plasminogénio (PAI-1) e androgénios, regulam uma grande variedade de processos biológicos e fisiológicos, como o controlo da ingestão alimentar, do metabolismo glicídico e lipídico, a angiogénese, coagulação e fibrinólise e, ainda as reações imunológicas. Exercem também um papel complexo na fisiologia cutânea, interferindo na inflamação e

cicatrização de feridas. Em particular, a IL-6 está envolvida na reparação da barreira cutânea após a lesão da pele.<sup>3,9,11</sup>



**FIGURA 1: Adipocinas – uma nova visão do tecido adiposo. (Adaptado de ref. <sup>13</sup>)**

## 2. Classificação e avaliação da obesidade

As três formas mais frequentemente utilizadas na avaliação da obesidade na prática clínica são o índice de massa corporal (IMC), o perímetro da cintura e a relação entre os perímetros da cintura e da anca. O IMC é a razão entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) e fornece, segundo a OMS, a medida de obesidade mais útil a nível populacional.<sup>2</sup> A obesidade é definida por um  $\text{IMC} \geq 30$ , mas inclui subdivisões. A classificação da obesidade pela OMS de acordo com o IMC é apresentada na Tabela 1. Uma das limitações ao cálculo do IMC observa-se em indivíduos com uma grande massa muscular que podem incorretamente ser classificados como obesos. Por esse motivo tem sido também considerado o perímetro da cintura como um método útil de avaliação da gordura abdominal.

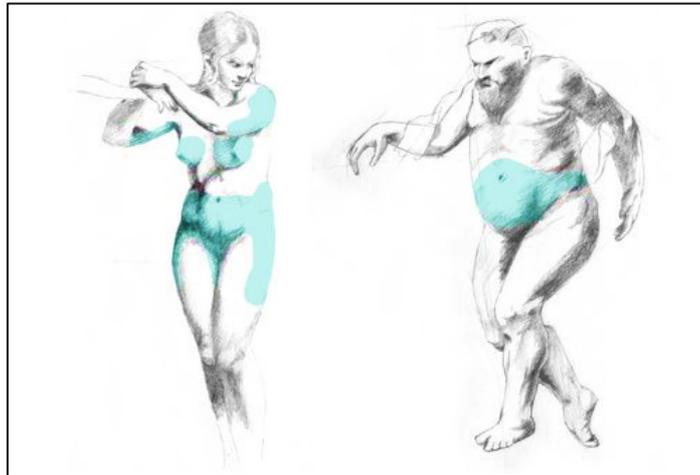
A relação entre o perímetro da cintura e o perímetro abdominal é um indicador da distribuição da gordura corporal.<sup>14</sup>

<b>TABELA 1: Classificação da obesidade no adulto em função do IMC<sup>2</sup></b>	
<b>Classes de IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classificação</b>
< 18.50	Baixo peso
≥ 18.50 – 24.99	Normoponderal
≥ 25.00 – 29.99	Excesso de peso/Pré-obesidade
≥ 30.00 – 34.99	Obesidade moderada (Grau I)
≥ 35.00 – 39.99	Obesidade grave (Grau II)
≥ 40.00	Obesidade mórbida (Grau III)

As consequências para a saúde associadas à obesidade dependem não só da quantidade de gordura em excesso, mas também da sua distribuição corporal, que pode variar consideravelmente entre indivíduos obesos.

De acordo com a distribuição da gordura corporal, a obesidade pode-se classificar em três tipos: a difusa ou generalizada, a andróide ou central e a ginóide ou periférica. Os homens tendem a acumular a gordura na forma andróide, ou seja a nível abdominal e intravisceral. Em contraste, as mulheres tendem a acumular na forma ginóide, ou superfície corporal inferior, que frequentemente envolve ancas e coxas (Figura 2).<sup>15</sup> As diferenças da distribuição da gordura têm implicações significativas nas doenças associadas à obesidade. A obesidade predominantemente central, quando comparada com a periférica, está associada a uma maior quantidade de gordura visceral e a um maior risco para doenças metabólicas e cardiovasculares. Enquanto os adipócitos da gordura periférica (subcutânea) produzem sobretudo adiponectina, os da gordura visceral são metabolicamente mais ativos e libertam grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, leptina, visfatina e PAI-1) e de

ácidos gordos.<sup>12</sup> Nas mulheres o hiperandrogenismo está fortemente associado a uma distribuição desfavorável da gordura corporal e à insulino-resistência.<sup>4</sup>



**FIGURA 2: Distribuição da gordura corporal nas mulheres, tipo ginóide, e nos homens, tipo andróide. (Adaptado de ref. <sup>15</sup>)**

### **3. Fisiopatologia da obesidade**

A obesidade é um distúrbio metabólico traduzido por um balanço positivo persistente entre o consumo e o gasto de energia, resultante de uma interação complexa de fatores ambientais, comportamentais e genéticos.<sup>16</sup> A presença de genes envolvidos no aumento do peso aumenta a suscetibilidade para desenvolver obesidade, quando o indivíduo é exposto a condições ambientais favorecedoras, sendo os genes Ob e proopiomelanocortina (POMC) considerados dois dos mais importantes.<sup>5</sup>

A leptina, um produto do gene Ob, é uma hormona segregada pelos adipócitos que regula a homeostase energética e a ingestão alimentar por ação em neurónios específicos no hipotálamo onde promove uma menor ingestão alimentar e incrementa o metabolismo energético. A deficiência congênita de leptina está associada a uma forma rara e severa de obesidade de início precoce e a resistência central e periférica à leptina parece representar uma das explicações do ciclo vicioso que permite manter a obesidade. Os recetores de leptina

têm sido localizados em tecidos que incluem os queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais e tecido adiposo. A leptina, para além de inibir o apetite a nível central, apresenta vários efeitos imunológicos e promove a cicatrização de feridas. A resistência à leptina que se constata na obesidade, pode contribuir para uma prejudicada cicatrização de feridas.<sup>17</sup>

A POMC é expressa em vários tecidos como na hipófise e hipotálamo, no sistema imunitário, e também na pele. Nestes tecidos, a POMC é clivada em peptídeos mais pequenos como a beta-endorfina, adrenocorticotrofina (ACTH) e a alfa, beta e gama-MSH que desempenham vários papéis, incluindo o controlo da analgesia, inflamação, esteroidogénese adrenal e pigmentação cutânea. Os peptídeos derivados da POMC ligam-se, com diferentes afinidades e especificidades, a um conjunto de cinco recetores de melanocortina homólogos. A deficiência do recetor melanocortina 4 (MC4) é a causa monogénica mais comum de obesidade. A  $\alpha$ -MSH inibe a ingestão alimentar pela ligação ao recetor MC4 no cérebro, sendo que o recetor aparenta desempenhar um papel chave no controlo do comportamento alimentar em humanos.<sup>5,17</sup>

Assim, em resumo, fatores endócrinos, adipocitários e neuronais interagem na regulação da ingestão de alimentos e de armazenamento de energia, contribuindo para o aparecimento e manutenção da obesidade. A Tabela 2 apresenta as principais hormonas e citocinas envolvidas na obesidade, algumas com efeitos múltiplos e até antagónicos.

**TABELA 2: Principais hormonas e citocinas envolvidas na obesidade.** <sup>16-18</sup>

Hormonas Adipocinas	Obesidade	Origem	Função
Leptina	↑	Adipócitos Ovários Músculos Estômago Fígado Placenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da ingestão alimentar e do peso corporal através de três neurónios sensíveis à leptina: neuropeptídeo Y (NPY), ácido gama-aminobutírico (GABA) e proopiomelanocortina (POMC). A leptina atravessa a barreira hemato-encefálica e inibe os neurónios NPY e GABA orexigénicos e estimula a POMC anorexigénica, promovendo a sensação de saciedade;</li> <li>• Efeito imunomodulador.</li> </ul>
Adiponectina	↓	Adipócitos (sobretudo subcutâneos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papel anti-inflamatório: aumenta a secreção de IL-10 e inibe a produção de TNF-<math>\alpha</math> e IL-6;</li> <li>• Melhora a sensibilidade à insulina.</li> </ul>
Omentina	↓	Adipócitos viscerais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhora a sensibilidade à insulina.</li> </ul>
Resistina	↑	Adipócitos Monócitos Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associado a inflamação e insulino-resistência;</li> <li>• Mediador de disfunção endotelial, associado a aterosclerose precoce.</li> </ul>
<i>Retinol binding protein 4</i>	↑	Adipócitos viscerais Hepatócitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transportador sérico da Vitamina A;</li> <li>• Associado a imunidade e a insulino-resistência.</li> </ul>
$\alpha$ -MSH	↔ ↑	Hipófise Hipotálamo Pele	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulador do balanço energético: inibe a ingestão alimentar pela estimulação do recetor de melanocortina 4 no cérebro.</li> </ul>
TNF- $\alpha$	↑	Macrófagos do tecido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pró-inflamatória;</li> <li>• Aumento da produção de IL-6 e resistina;</li> <li>• Diminuição dos níveis de leptina e de adiponectina;</li> <li>• Aumento da insulino-resistência.</li> </ul>
IL-6	↑	Adipócitos Monócitos Fibroblastos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediador com efeitos tanto anti-inflamatórios como pro-inflamatórios;</li> <li>• Regula a hematopoiese e o sistema imunitário.</li> </ul>
Inibidor do plasminogénio (PAI – 1)	↑	Hepatócitos Células endoteliais Adipócitos viscerais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protease que regula o sistema fibrinolítico: inibe a conversão do plasminogénio em plasmina, aumentando o risco cardiovascular em obesos;</li> <li>• Aumento da insulino-resistência.</li> </ul>
Visfatina	↑	Adipócitos (sobretudo viscerais) Fígado Músculo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ação insulinomimética (efeito paradoxal), pela ligação e ativação do recetor de insulina.</li> </ul>

#### **4. Efeitos da obesidade sobre a fisiologia da pele**

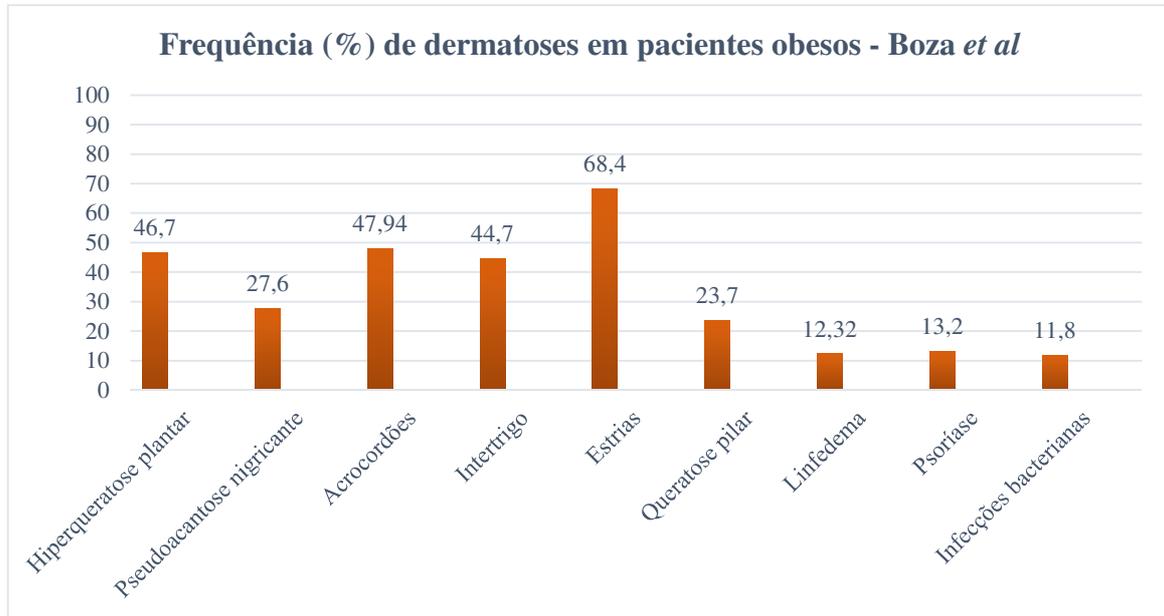
Na obesidade a integridade da barreira epidérmica da pele está comprometida. Há um aumento da perda de água transepidérmica e a pele é mais seca.<sup>5</sup> A atividade das glândulas sudoríparas está aumentada e há disfunção microvascular e vasodilatação. Em altas temperaturas os obesos suam mais profusamente do que os não obesos. Observa-se uma alteração da estrutura do colagénio e uma pobre cicatrização de feridas,<sup>5,9</sup> eventualmente relacionada com a resistência à leptina que ocorre na obesidade. Na realidade, a leptina é um fator mitogénico para os queratinócitos, promove a proliferação de fibroblastos e a síntese de colagénio.<sup>5,11</sup>

#### **B. Frequência das manifestações cutâneas na obesidade**

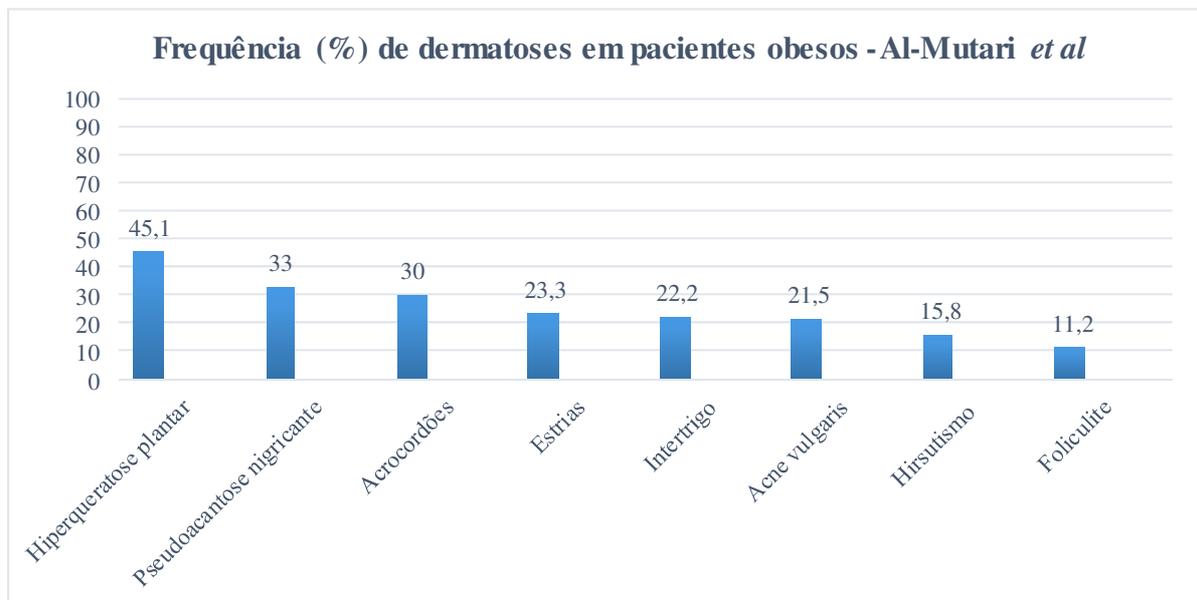
Algumas dermatoses são mais frequentes em indivíduos obesos do que nos normoponderais. Relacionam-se com fatores mecânicos resultantes do excesso de peso corporal e do grande volume das pregas cutâneas, ou com fatores metabólicos e inflamatórios, devido à secreção pelas células do tecido adiposo de vários peptídeos e citocinas com atividade endócrina e metabólica.

Ainda que os resultados dos estudos sejam controversos, tem sido constatado que a severidade de algumas manifestações cutâneas está relacionada com o grau de obesidade, tais como as estrias, hiperqueratose plantar, pseudoacantose nigricante, acrocordões, intertrigo e hiperhidrose.<sup>19,20</sup> Nos estudos de Boza *et al*, Gómez *et al* e Al-Mutari *et al*, as dermatoses que mostraram uma relação estatisticamente mais significativa com a obesidade foram as estrias, hiperqueratose plantar, acrocordões, intertrigo e pseudoacantose nigricante.<sup>8</sup> A hiperqueratose plantar, foi considerada pelos autores como um estigma de obesidade severa<sup>20</sup> e a

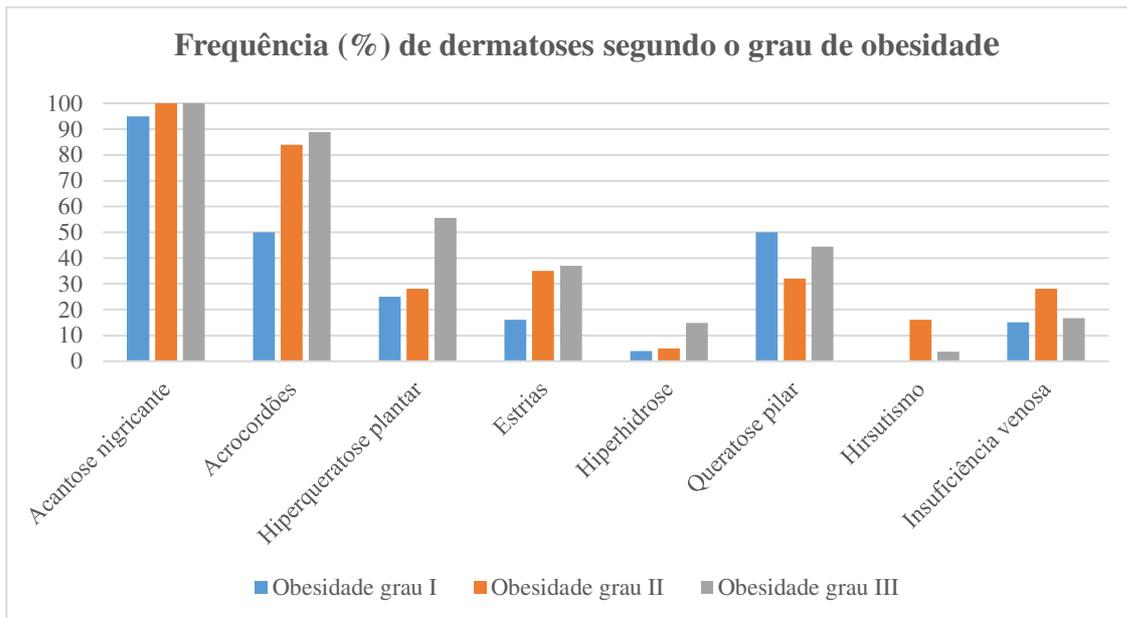
pseudoacantose nigricante como um marcador cutâneo de insulino-resistência e hiperinsulismo.<sup>19</sup>



**GRÁFICO 1: Frequência de dermatoses em pacientes obesos (Estudo de Boza *et al*).<sup>8</sup>**



**GRÁFICO 2: Frequência de dermatoses em pacientes obesos (Estudo de Al-Mutari *et al*).<sup>20</sup>**



**GRÁFICO 3: Frequência de dermatoses segundo o grau de obesidade.<sup>19</sup>**

## C. Dermatoses associadas aos efeitos mecânicos ou físicos da obesidade

### 1. Insuficiência venosa crônica

O aumento da massa de tecido adiposo abdominal causa resistência ao retorno venoso das extremidades, levando à dilatação venosa, incompetência valvular e varicosidades. Devido ao aumento da pressão hidrostática do fluido intravascular, pode ocorrer um extravasamento dos fluídos e eritrócitos, com deposição de hemoglobina ao nível da derme podendo invocar uma reação inflamatória e dermatite de estase.<sup>5</sup> A obesidade também predispõe ao desenvolvimento de úlceras venosas, sendo que o risco de ulceração está relacionado com o grau de estase venosa.<sup>1</sup>

A lipodermatoesclerose é uma complicação que pode surgir nos membros inferiores ou no abdômen, com a formação de placas inflamatórias dolorosas com endurecimento da

derme e hipoderme, que com a sua evolução ficam acastanhadas, escleróticas e atroficas, agravando ainda mais o compromisso circulatório (Figura 3).<sup>21</sup>



**FIGURA 3: Úlcera venosa na região maleolar, hiperpigmentação e lipodermatosclerose. (Imagem disponibilizada pelo Serviço de Dermatologia do CHUC).**

## **2. Estrias**

São lesões lineares de enrugamento e atrofia da pele, que inicialmente se apresentam como lesões eritemato-purpúricas e evoluem para lesões brancas, nacaradas e atroficas. Surgem por um rápido estiramento ou distensão da pele, perpendicularmente às forças de maior tensão.<sup>5,22</sup> Podem ser consideradas cicatrizes resultantes de uma lesão do tecido conjuntivo da derme, na qual o colagénio e as fibras elásticas cedem em resposta a forças de *stress* locais. São frequentemente observadas nas áreas de maior quantidade de tecido adiposo, que incluem os seios, nádegas, coxas e abdómen (Figura 4).<sup>22</sup>.

As estrias estão presentes em pacientes obesos e noutras condições clínicas como a gravidez, síndrome de Cushing e com o uso tópico de corticóides.<sup>1,5</sup> A aparência clínica das estrias na obesidade é mais leve e menos atrofica do que a observada na síndrome de Cushing.<sup>5</sup>



**FIGURA 4: Estrias associadas a obesidade abdominal. (Imagem disponibilizada pelo Serviço de Dermatologia do CHUC).**

### **3. Úlceras de pressão**

O excesso de tecido adiposo afeta a sensibilidade à pressão e à dor, conferindo um maior limiar à dor, o que pode contribuir para o desenvolvimento de úlceras de pressão.<sup>4,23</sup> A dificuldade de mobilização devido ao excesso ponderal, fundamentalmente na obesidade moderada a severa, também favorece a suscetibilidade às úlceras de pressão, que se desenvolvem nos locais em que, por longos períodos de tempo, o peso corporal pressiona a pele e os tecidos subjacentes contra superfícies duras como camas ou cadeiras, principalmente em pacientes hospitalizados.<sup>23</sup>

### **4. Linfedema**

Resulta de uma perturbação da drenagem linfática, com uma gradual instalação de edema e *pitting*.<sup>5,24</sup> Embora os membros inferiores sejam o local mais comum de linfedema, evoluindo da parte distal para a proximal, o abdómen também pode ser afetado (Figura 5).<sup>5</sup> Com o tempo, a acumulação da linfa e a diminuição da oxigenação tecidual, conduzem à

fibrose e a um estado inflamatório crónico que predispõe a infeções bacterianas secundárias e recorrentes.<sup>1,3,24</sup>



**FIGURA 5: Linfedema incipiente no membro inferior em paciente obeso (imagem disponibilizada pelo serviço de Dermatologia do CHUC.)**

O linfedema crónico associado a infeções cutâneas de repetição prejudica ainda mais o fluxo nos vasos linfáticos, levando ao desenvolvimento da *elephantiasis nostras verrucosa* (Figura 6a), em que há hiperqueratose e papilomatose da epiderme, associada ao endurecimento da derme e do tecido subcutâneo.<sup>5,25,26</sup>



**FIGURA 6a: Complicações associadas ao linfedema crónico – *Elephantiasis nostras verrucosa*. (Imagem disponibilizada pelo Serviço de Dermatologia do CHUC).**

Outra possível complicação associada ao linfedema crônico é o desenvolvimento de angiossarcoma cutâneo, um tumor de mau prognóstico. Classicamente, têm sido documentados angiossarcomas associados ao linfedema como complicação da cirurgia do carcinoma da mama, constituindo o fenómeno conhecido por síndrome de Stewart-Treves, mas também podem ocorrer como complicação de outras causas de linfedema, como a obesidade. O mecanismo subjacente ao desenvolvimento do angiossarcoma permanece desconhecido, mas parece estar relacionado com uma alteração da vigilância imunitária e perda do controlo normal da proliferação endotelial. Ao contrário do angiossarcoma da síndrome de Stewart-Treves que é mais comum nas extremidades superiores, os angiossarcomas relacionados com a obesidade tipicamente envolvem o abdómen inferior, coxas e pernas, locais mais habitualmente afetados pelo linfedema devido à acumulação de gordura e anormalidades da drenagem linfática da região abdomino-pélvica.<sup>5,25</sup>

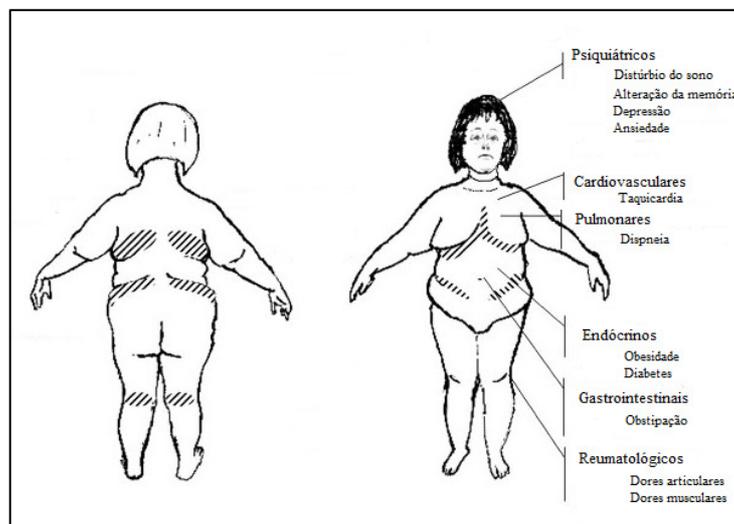
O linfedema massivo localizado (Figura 6b) é um pseudotumor raro, recentemente descrito, que ocorre mais frequentemente na obesidade mórbida, resultante de perturbações da drenagem linfática secundária ao excesso de tecido adiposo. Clinicamente apresenta-se como grandes massas tumorais, principalmente na face medial das coxas e no hipogastro. Determina limitação da mobilidade e dificuldade de higienização, com consequentes episódios recorrentes de infeções bacterianas, agravando o quadro clínico.<sup>25,27</sup>



**FIGURA 6b: Complicações associadas ao linfedema crônico – Linfedema massivo localizado. (Retirado de ref. <sup>27</sup>)**

## 5. Adipose dolorosa

Também denominada doença de Dercum, a adipose dolorosa é uma condição rara que ocorre mais frequentemente em mulheres obesas e pós-menopáusicas. É caracterizada por múltiplos lipomas dolorosos, difusos ou localizados, habitualmente simetricamente distribuídos, associados a hematomas e telangiectasias. Mais frequentemente localizados no tronco e nas extremidades inferiores, mas podem ocorrer em qualquer outra localização, exceto na cabeça e pescoço. Manifestações clínicas associadas incluem e acompanham-se de hiperalgesia desproporcionada e crescente paralelamente com o IMC, e vários distúrbios mentais como a fadiga, depressão, confusão e demência. A etiologia é desconhecida, contudo alterações no metabolismo dos ácidos gordos e hidratos de carbono ou um mecanismo autoimune podem estar envolvidos (Figura 7).<sup>5,28</sup>



**FIGURA 7: Doença de Dercum – localização dos lipomas e sintomas associados. (Adaptado de ref.<sup>28</sup>)**

## 6. “Celulite” ou Lipodistrofia ginóide

A aparência ondulada e nodular da pele, com o típico efeito de “casca de laranja”, vulgarmente designada por “celulite” ou também designada lipodistrofia ginóide, *dermopaniculosis deformans* ou adipose edematosa, é causada pela protusão de gordura

septada na interface dermo-hipodérmica. Essa alteração ocorre particularmente em mulheres devido à presença de septos fibrosos subcutâneos verticais que permitem a herniação da gordura para o tecido conjuntivo dérmico, mais laxo ou atrófico. Ao contrário, nos homens estes septos são horizontais e diagonais, formando uma estrutura que impede a herniação da gordura.<sup>29</sup>

Apesar de ser encontrada em qualquer área em que o tecido adiposo em excesso é depositado, e de existir uma provável correlação positiva com o IMC, a obesidade não é condição necessária para sua existência, constatando-se a sua presença também em indivíduos magros.

A fisiopatologia da lipodistrofia ginóide ainda não está bem esclarecida. Sabe-se que as propriedades bioquímicas e fisiológicas do tecido adiposo nas áreas com tendência à celulite são diferentes das de outras áreas. Alterações inflamatórias e da vascularização, além de influências genéticas e hormonais, podem também ser importantes na sua patogênese.<sup>5,22</sup>

## **7. Hiperqueratose plantar**

Nos obesos a conformação dos pés está alterada, observando-se um antepé mais largo, maiores pressões plantares em ortostatismo e transferência anormal do peso ao caminhar. Estes efeitos de pressão aumentada originam hiperqueratose plantar como resposta fisiológica ao trauma mecânico.

A hiperqueratose da região posterior da planta dos pés é considerada por alguns autores um achado muito comum em pacientes com obesidade grave, superior ao grau II (IMC>35). O uso de palmilhas de proteção pode ser utilizado para aliviar os sintomas.<sup>5,22</sup>

## 8. Queratodermia do climatério (*Keratoderma climacterium*)

Normalmente ocorre em mulheres com excesso ponderal após a menopausa. A hiperqueratose desenvolve-se primeiro nos pontos de maior pressão plantar e depois estende-se ao longo da planta do pé, com eritema e fissuração (Figura 8).<sup>3</sup>



**FIGURA 8: Queratodermia do climatério (Imagem disponibilizada pelo serviço de Dermatologia do CHUC.)**

<b>TABELA 3: Resumo das dermatoses associadas aos efeitos mecânicos ou físicos da obesidade</b>
Insuficiência venosa crónica
Estrias
Úlceras de pressão
Linfedema
Adipose dolorosa
“Celulite” ou lipodistrofia ginóide
Hiperqueratose plantar
Queratodermia do climatério

## D. Dermatoses associadas à insulino-resistência

A nível mundial, a insulino-resistência ocorre em 20 a 25% dos indivíduos, sendo mais frequentemente associada à obesidade.<sup>30</sup> Um estudo realizado em adolescentes obesos americanos constatou uma prevalência para a insulino-resistência de 52%.<sup>31</sup> A resistência periférica à insulina é uma alteração metabólica sistémica caracterizada por incapacidade de resposta das células-alvo a níveis normais de insulina circulante, pelo que, como compensação, o pâncreas produz maiores quantidades de insulina, causando hiperinsulinismo.

A insulino-resistência pode ser classificada em três tipos, de acordo com a Tabela 4. Na obesidade a resistência periférica à insulina é do tipo A e ocorre por redução do número ou disfunção dos recetores da insulina, tal como acontece nos pacientes com síndrome do ovário poliquístico.<sup>30,32</sup>

<b>TABELA 4: Classificação dos tipos de insulino-resistência<sup>30</sup></b>	
<b>Tipo A</b>	Número reduzido e disfunção dos recetores de insulina
<b>Tipo B</b>	Formação de anticorpos contra os recetores de insulina
<b>Tipo C</b>	Defeito ao nível do pós-recetor

A insulina é uma hormona que estimula a captação de glicose pelos tecidos e simultaneamente promove o crescimento tecidual, por ativação direta ou indireta dos recetores *Insulin-like Growth Factor – 1* (IGF-1) estruturalmente semelhantes aos recetores clássicos de insulina, presentes no músculo esquelético, queratinócitos e fibroblastos.<sup>33–35</sup>

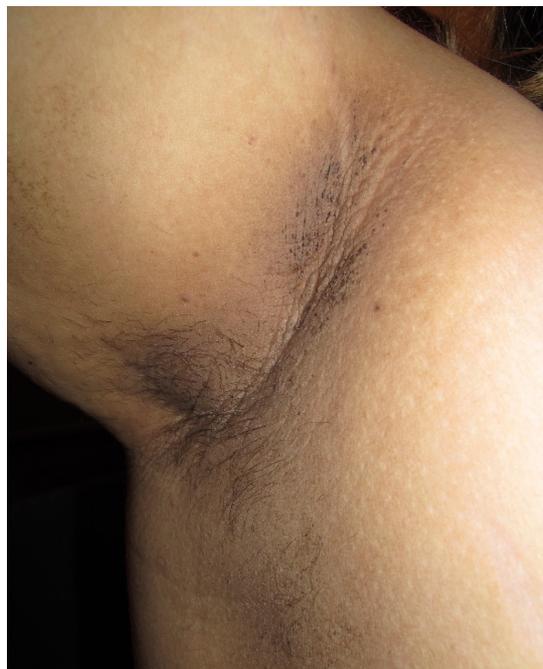
Na situação de hiperinsulinismo, perante níveis aumentados de insulina circulantes e uma redução do número de recetores de insulina funcionais, ocorre uma maior ligação aos recetores de IGF cuja estimulação induz diretamente o crescimento epitelial e fibroblástico.<sup>10,20,34</sup> A hiperinsulinémia pode também indiretamente aumentar os níveis de IGF-1 livres na circulação. A atividade do IGF-1 é regulada por *Insulin like growth factor*

*binding proteins* (IGFBPs) que distribuem o IGF-1 pelos tecidos alvos e regulam os níveis de IGF-1 livres metabolicamente ativos. As proteínas IGFBP-1 e IGFBP-2 estão ambas diminuídas em obesos com hiperinsulinémia, originando concentrações plasmáticas elevadas de IGF-1 livre que promovem o crescimento e a diferenciação celular.<sup>35</sup> Na obesidade há também redução de IGFBP-3, um dos ligantes do recetor nuclear de retinoide X tipo  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ), responsável pela transcrição de genes antiproliferativos. Na hiperinsulinémia, o aumento do IGF-1 livre e redução da transcrição dos genes antiproliferativos são responsáveis pelo aumento da prevalência de acrocordões e de acantose nigricante nestes doentes, podendo estas dermatoses representar um sinal facilmente identificável de rastreio de resistência à insulina, de diabetes *mellitus* tipo 2 e da síndrome metabólica.<sup>31,34-36</sup>

A insulino-resistência cursa frequentemente com alterações de mediadores pró-inflamatórios segregados pelo tecido adiposo (leptina, PAI-1, TNF- $\alpha$  e IL-6), que se sabe estão também envolvidos na aterosclerose, pelo que estes doentes devem ser alertados para o risco de desenvolver complicações cardiovasculares associadas. A insulino-resistência relaciona-se também com o hiperandrogenismo, uma vez que a hiperinsulinémia aumenta a produção de androgénios ováricos.<sup>8</sup> Além disso a resistência à insulina tem sido associada a algumas neoplasias malignas, como o adenocarcinoma do cólon, mama, endométrio, rim, esófago e próstata, com o conseqüente impacto importante na mortalidade geral da população. A “hipótese insulínica” permite estabelecer uma relação entre a obesidade visceral e o cancro, sendo que de acordo com esta teoria a estimulação da proliferação celular deve-se ao efeito mitogénico da insulina e a fatores de crescimento pertencentes ao sistema IGF. No caso dos tumores hormonodependentes, relaciona-se também com níveis elevados de androgénios e estrogénios livres, resultantes de uma maior atividade da enzima aromatase e da diminuição da produção hepática de *sex hormone-binding globulin* (SHBG), uma proteína transportadora de hormonas sexuais.<sup>37-39</sup>

## 1. Acanthose nigricante (*Acantosis nigricans*)

A acantose nigricante (AN) está entre as principais manifestações cutâneas relacionadas à obesidade e à insulino-resistência.<sup>39</sup> A prevalência varia entre 7 e 74%, de acordo com a idade, raça, grau de obesidade e endocrinopatias concomitantes.<sup>35</sup> É uma dermatose mais comum em nativos americanos, seguido por afro-americanos, hispânicos e caucasianos.<sup>32,35</sup> Apresenta-se como placas simétricas, aveludadas e escuras, de coloração castanha escura a preta, com lesões papulosas que podem variar entre 1 mm a 1 cm de tamanho. (Figura 9). Ocorrem em qualquer localização, mas é mais frequente na região cervical, axilas, virilhas e região umbilical Também podem ser vistas nos cotovelos, articulações, pálpebras, mamilos e em casos mais raros mucosa oral, mucosa respiratória e mucosa genital.<sup>22,30,39</sup> Normalmente são lesões assintomáticas, mas por vezes pode haver prurido.<sup>36</sup>



**FIGURA 9: Acanthose nigricante na região axilar. (Imagem disponibilizada pelo Serviço de Dermatologia do CHUC).**

Vários estudos indicam que o escurecimento da pele na acantose nigricante é provavelmente secundário à acantose e hiperqueratose, um constante achado nas análises

histopatológicas, e não devido a uma alteração do conteúdo de melanina.<sup>32,34,40</sup> Contudo, outros estudos indicam que nalguns pacientes também pode ser resultante de um número aumentado de melanossomas no estrato córneo.<sup>40</sup>

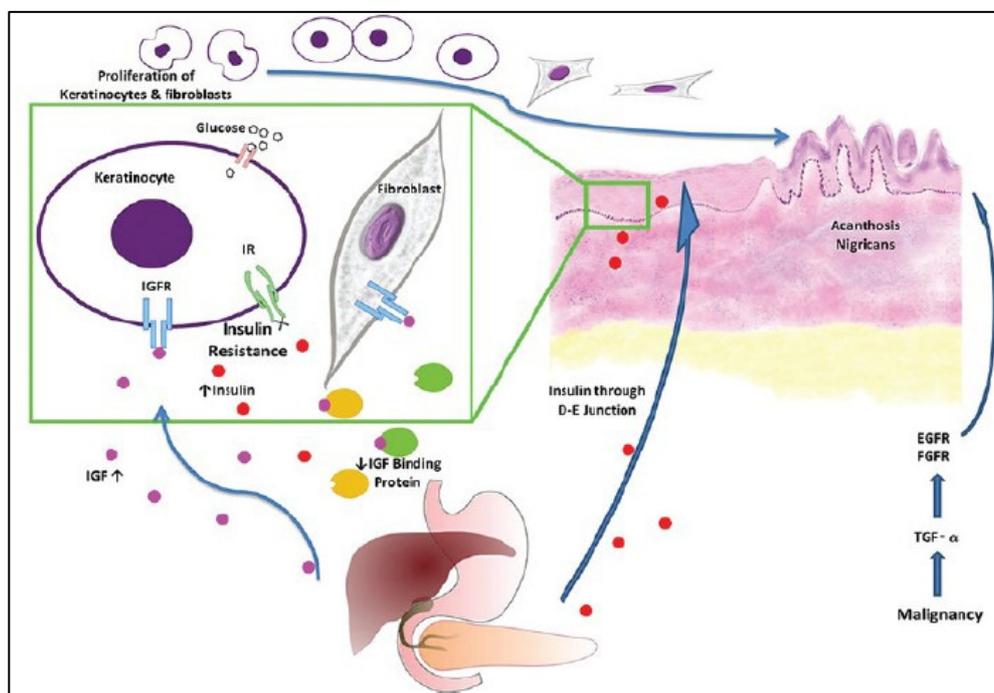
A AN não está exclusivamente associada à obesidade, existindo vários tipos e classificações baseadas sobretudo na etiopatogenia, e na associação ou não a patologia neoplásica, eventualmente produtora de IGF. Assim, de acordo com Curth, a AN pode ser classificada em AN maligna, benigna ou verdadeira, associada a endocrinopatias ou pseudoacantose nigricante e a forma induzida por fármacos (Tabela 5).

As formas benignas incluem a pseudoacantose nigricante ou associada a endocrinopatias, a induzida por fármacos e a hereditária. A forma maligna é uma manifestação paraneoplásica, associada frequentemente a tumores do tubo digestivo, e nestes casos a extensão e intensidade das lesões é maior, bem como a associação a outras manifestações como “*tripe palms*”.<sup>35</sup>

<b>TABELA 5: Classificação da acantose nigricante de acordo com Curth<sup>30,35</sup></b>
Tipo I: AN maligna
Tipo II: AN benigna ou verdadeira
Tipo III: Pseudoacantose nigricante ou associada a endocrinopatias
Tipo IV: AN induzida por fármacos <ul style="list-style-type: none"><li>• Corticoesteróides sistémicos</li><li>• Ácido nicotínico</li><li>• Estrogénios</li><li>• Insulina</li><li>• Niacina</li><li>• Ácido fusídico</li><li>• Inibidores da protease</li><li>• Contracetivos orais</li></ul>

A obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2 são as principais patologias associadas à pseudoacantose nigricante,<sup>34,41</sup> sendo a sua gravidade relacionada com os níveis basais de insulina, ainda que fatores mecânicos (fricção) possam explicar a localização eletiva às

pregas. Em altas concentrações a insulina pode exercer efeitos promotores de crescimento potentes, pela sua ligação aos recetores IGF-1 identificados em queratinócitos e fibroblastos.<sup>33-35</sup> A insulina atravessa a junção dermoepidérmica, o que permite a sua ação a nível dos queratinócitos,<sup>35</sup> contribuindo para o desenvolvimento de acantose nigricante.<sup>5,10,22,36</sup> Em pacientes obesos a hiperinsulinémia associa-se ainda a níveis elevados de IGF-1 livres na circulação e tecidos alvos, devido à redução das proteínas reguladoras IGFBP-1 e IGFBP-2, com promoção do crescimento e diferenciação celular<sup>35</sup> (Figura 10).



**FIGURA 10: Patogenia da acantose nigricante. (Retirado de ref.<sup>35</sup>)**

Estudos recentes observaram que os adipócitos libertam o fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF), uma glicoproteína multifuncional com propriedades antiangiogénicas, também envolvida no metabolismo lipídico. Níveis elevados de PEDF estão positivamente associados à síndrome metabólica e insulino-resistência, mas o seu papel ainda não está completamente esclarecido.<sup>42,43</sup> Foi identificada uma associação entre os níveis séricos de PEDF e a acantose nigricante, tendo-se constatado que em indivíduos com o mesmo grau de

insulino-resistência, os níveis de PEDF são mais altos em doentes com acantose nigricante, quando comparados com aqueles sem essa dermatose. Ainda o facto de o PEDF ser abundante nos melanossomas epidérmicos e estar envolvido na sua maturação, o aumento em número poderá explicar a hiperpigmentação característica da acantose nigricante.<sup>40</sup>

Outras desordens endócrinas associadas à acantose nigricante incluem a síndrome de Cushing, síndrome de ovários poliquísticos, doenças da tiróide, doença de Addison, acromegalia, entre outras, algumas delas ocorrendo com insulino-resistência.<sup>30</sup>

A acantose nigricante pode ser tratada com um melhor controlo da hiperinsulinémia.<sup>4</sup> Uma dieta hipocalórica, exercício físico e a redução do peso podem diminuir a severidade da doença.<sup>5,22</sup> Secretagogos de insulina e as injeções de insulina podem exacerbar a condição.<sup>22,30,39</sup>

## **2. Acrocordões**

São neoplasmas cutâneos fibroepiteliais benignos, pápulas filiformes, pedunculadas e moles, normocrómicas ou hiperocrómicas acastanhadas, que mais comumente se localizam na região cervical e axilar, mas também inguinal, crural, perineal, submamária, região interglútea e, mais raramente, nas pálpebras. Únicas ou múltiplas, variam entre 2 e 10 mm, com tendência a um crescimento progressivo. Apesar de assintomáticas, por razões estéticas, são um frequente motivo de consulta.<sup>28,29,37</sup>

Expressam quantidades aumentadas de leptina e de mastócitos, o que pode favorecer uma ligação à obesidade, uma vez que apesar dos maiores níveis de leptina circulantes há um aumento da resistência periférica à leptina em obesos. Podem ser associados à obesidade, aterosclerose, dislipidémia, gravidez, acromegalia, pólipos intestinais, mas estão mais fortemente associados à insulino-resistência e à diabetes *mellitus* tipo 2 *per si*.<sup>37,38,44</sup>

Alguns autores correlacionaram positivamente o número total de acrocordões com os níveis de glicemia em jejum e com o IMC, mas esta relação permanece controversa.<sup>38,31</sup> Segundo alguns autores, a gênese dos acrocordões parece estar intimamente relacionada com os níveis de insulina em jejum, com variações hormonais estrogênicas, com o IGF-1, TGF- $\alpha$  e com o *epidermal growth factor* (EGF).<sup>37</sup> Como se observa na Figura 11 e 12 os acrocordões frequentemente são vistos em associação com a acantose nigricante, neste caso do pescoço e da axila.<sup>1,5,35</sup>



**FIGURA 11: Acrocordões na nuca e associados a acantose nigricante na axila. (Imagem disponibilizada pelo serviço de Dermatologia do CHUC).**



**FIGURA 12: Acrocordões associados a acantose nigricante na face lateral do pescoço. (Imagem disponibilizada pelo serviço de Dermatologia do CHUC).**

### 3. Queratose pilar

Apresenta-se como pequenas pápulas perifoliculares e espiculadas, queratóticas, localizadas mais frequentemente nas superfícies extensoras dos braços e coxas. Normalmente estão relacionadas com diátese atópica, mas também se manifestam em doentes com IMC aumentado.<sup>5,8</sup> Tem sido sugerido que a insulino-resistência pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento desta dermatose.<sup>5</sup>

### 4. Queratose folicular escamosa

É uma doença com alteração da queratinização, que consiste em manchas escamosas, simetricamente espalhadas sobre o tronco, nádegas e coxas. A histologia mostra um folículo piloso dilatado com um tampão folicular, rodeado por ortohiperqueratose lamelar.<sup>3</sup>

### 5. Paraqueratose granular

É uma doença recentemente descrita em que há alteração da queratinização e que está confinada às áreas intertriginosas, o que pode explicar a sua associação com a obesidade. As características histológicas são típicas, com a presença de um estrato córneo paraqueratótico e grânulos de queratohialina, que normalmente estão confinados ao estrato granuloso. Pensa-se que a alteração patofisiológica subjacente seja um defeito na degradação da profilagrina.<sup>3</sup>

<b>TABELA 6: Resumo das dermatoses associadas à insulino-resistência</b>
Acantose nigricante
Acrocordões
Queratose pilar
Queratose folicular escamosa/ Paraqueratose granular

## E. Dermatoses associadas ao hiperandrogenismo na obesidade

O hiperandrogenismo na obesidade resulta de uma produção aumentada de androgénios endógenos, pelo maior volume de tecido adiposo que sintetiza testosterona e também devido à hiperinsulinémia que aumenta a produção de androgénios ovários.<sup>5,10,22</sup> Na circulação a testosterona liga-se à albumina e à SHBG, mas como a insulina inibe a síntese de SHBG, a testosterona livre no soro aumenta em obesos com insulino-resistência. Este aumento de testosterona aumenta os sinais cutâneos de virilização, que se manifestam frequentemente como hirsutismo, seborreia, acne *vulgaris* e alopecia androgénica (Figura 13).<sup>5,20</sup>



**FIGURA 13: Hiperandrogenismo em paciente obesa, manifestado clinicamente por hirsutismo na região abdominal. (Imagem disponibilizada pelo serviço de Dermatologia do CHUC).**

Na síndrome dos ovários poliquísticos, ocorre um aumento dos androgénios circulantes, principalmente da testosterona total e da sua forma livre. Atinge cerca de 5-10% da população feminina e clinicamente apresenta-se com manifestações ginecológicas,

dermatológicas e metabólicas, sendo comuns as irregularidades do ciclo menstrual, o hirsutismo, acne, alopecia androgenética, obesidade e infertilidade.<sup>1,3,45</sup>

Outras condições que podem estar associadas ao hiperandrogenismo incluem a hidradenite supurativa, a pseudoacantose nigricante e a queratose pilar. Os efeitos do hiperandrogenismo também incluem o aumento da gordura visceral, com a deposição central de gordura e o aumento da lipogênese.<sup>5</sup>

## **1. Alopecia androgenética**

É a forma mais comum de alopecia em ambos os sexos e é caracterizada por uma progressiva miniaturização folicular, um processo mediado por interação de fatores hormonais e genéticos. Existem diferenças clínicas entre o padrão de alopecia androgenética masculino e feminino, sendo que nos homens a queda de cabelo ocorre majoritariamente na região fronto-temporal e no vertex, iniciando-se frequentemente por recessão da linha de implantação frontal, e no sexo feminino apresenta-se mais como uma rarefação difusa dos cabelos na região fronto-parietal, habitualmente poupando a linha de inserção.<sup>34</sup>

Um elevado IMC está positivamente correlacionado com uma maior severidade de alopecia androgenética em homens, sobretudo nos casos em que a sua instalação é precoce.<sup>46</sup> A razão para esta associação permanece desconhecida, mas poderá ser explicada pela insulino-resistência e regulação positiva de IGF-1, conseqüentemente com indução da atividade da 5- $\alpha$  redutase, e maior conversão de testosterona em dihidrotestosterona, o principal androgênio responsável pela alopecia androgenética.<sup>46</sup>

## F. Dermatoses associadas a outros distúrbios metabólicos e obesidade

### 1. Diabetes *mellitus* tipo 2 e a pele

Uma das comorbidades mais comuns da obesidade é diabetes *mellitus* tipo 2. As implicações próprias da doença, que incluem a neuropatia diabética e a insuficiência vascular periférica, favorecem a instalação e o desenvolvimento de enfermidades do tegumento. A hiperosmolaridade plasmática no diabético prejudica a função leucocitária, o que facilita as infecções e retarda a cicatrização de feridas. A diabetes amplifica alguns dos efeitos da obesidade na pele, como infecções cutâneas, úlceras de perna, psoríase e os efeitos da androgenização.<sup>47,48</sup> A tabela 7 apresenta as doenças de pele mais frequentemente associadas à diabetes *mellitus* tipo 2.

“ <i>Yellow nails</i> ”	A descoloração amarela é mais evidente na parte distal do dedo hálux.
Pele espessa	Dedos e mãos mais afetados (Quiroartropatia diabética). Diminuição da sensibilidade.
Acrocordões	Podem estar associados à diabetes por si só, mesmo na ausência da obesidade.
Dermopatia diabética	Máculas hiperpigmentadas e atróficas nas superfícies extensoras dos membros inferiores. Não patognomônicas de diabetes.
Pseudoacantose nigricante	Relacionada com a insulino-resistência e com os níveis de insulina circulante.
Dermatose perfurante adquirida	Pápulas e nódulos com um <i>plug</i> hiperqueratótico. Localizadas nos membros, tronco e dorso das mãos.
Granuloma anular	Lesões anulares, de bordos elevados, por vezes eritematosas. Localizadas nas superfícies dorsais de mãos e braços.
Xantoma eruptivo	Pápulas amarelas com halo eritematoso. Localizadas nas superfícies extensoras e nádegas. Associado a níveis elevados de triglicerídeos.

## 2. Hipotireoidismo, obesidade e a pele

O hipotireoidismo pode-se manifestar por obesidade e alterações dermatológicas que incluem pele seca, macroglossia, lábios edemaciados, extremidades frias, unhas frágeis e mixedema pré-tibial. O tratamento com hormona tiroideia pode resolver as manifestações cutâneas.<sup>22</sup>

## G. Dermatoses infecciosas associadas à obesidade

A obesidade está associada a um maior risco de doenças infecciosas. As células do sistema imunitário e os adipócitos partilham aspetos estruturais e funcionais, como a produção de vários mediadores inflamatórios. A obesidade altera o sistema imunitário, comprometendo a quimiotaxia de neutrófilos e a diferenciação e atividade dos macrófagos.<sup>49</sup> Além destas alterações imunológicas, a obesidade aumenta a incidência de infeções cutâneas, principalmente nas regiões das pregas cutâneas, pela maior humidade e fricção nestas áreas, mas também por alterações da microcirculação.<sup>8-10</sup>

As infeções cutâneas mais frequentes em obesos são a candidíase das mucosas e das pregas cutâneas, intertrigo, foliculite, furunculose, eritrasma, paroníquia e *tinea cruris*.<sup>5,22,49</sup> Infeções menos comuns incluem a erisipela, celulite, fascíte necrotizante e gangrena gasosa, sendo que estas últimas requerem hospitalização.<sup>3,5,49</sup>

A obesidade é um fator de risco independente para o desenvolvimento de erisipela e para as suas complicações locais como o linfedema pós-infeccioso (Figura 14), pelo que os pacientes obesos requerem uma avaliação e monitorização cuidada, por causa da potencial severidade da doença, do risco de falência do tratamento conservador e da recorrência frequente.<sup>50</sup>



**FIGURA 14: Erisipela e linfedema após surtos repetidos desta infecção. (Imagem disponibilizada pelo Serviço de Dermatologia do CHUC.)**

O intertrigo ocorre nas numerosas pregas cutâneas profundas dos obesos, i.e. debaixo do *pannus* abdominal, na área inguinal, área submamária, fenda interglútea e subaxilar e pode resultar numa combinação de inflamação e infecção que ocorre secundariamente à fricção, maceração, calor e humidade aumentada nestas áreas.<sup>3,5,20,51</sup>

Num estudo que avaliou o intertrigo em pacientes diabéticos, o pH da superfície corporal foi mais alto nas pregas inguinais de mulheres com um IMC>25 quando comparado com mulheres com um IMC inferior.<sup>20</sup>

A dificuldade de mobilização e a incapacidade para manter adequados níveis de higiene pode exacerbar este problema.<sup>3,51</sup> A incontinência urinária é mais comum em mulheres obesas, exacerbando a tendência para ulcerações e infeções nas áreas inguinais e genitais.<sup>1</sup>

## H. Dermatoses inflamatórias e neoplásicas associadas à obesidade

### 1. Psoríase

A prevalência da obesidade foi relatada como sendo o dobro em pacientes com psoríase quando em comparação com a população geral, e sobretudo no caso de doentes que requerem tratamento sistêmico.<sup>52-54</sup> Parece existir uma relação positiva entre o aumento do IMC e a severidade da psoríase.<sup>53,55-57</sup> Foi demonstrado que por cada aumento unitário do IMC, há um risco acrescido de 9% ocorrência de psoríase e 7% de agravamento do score PASI (*Psoriasis Area Severity Index*).<sup>58</sup> A psoríase inversa está particularmente relacionada à obesidade<sup>5</sup> (Figura 15).



**FIGURA 15: Psoríase inversa e estrias em paciente obesa. (Retirado de: WebMD)**

A psoríase é uma doença crônica imuno-inflamatória da pele, que afeta cerca de 2% da população mundial.<sup>17,55</sup> As lesões cutâneas geralmente apresentam-se como pápulas e placas eritematosas cobertas por escamas brancas, habitualmente simétricas, com predileção pelo couro cabeludo, unhas, cotovelos e joelhos.

A sua etiologia é multifatorial, com a participação de fatores genéticos, autoimunes e ambientais.<sup>59-62</sup> Verificou-se que a interação genética-ambiental pode desempenhar um importante papel no desenvolvimento da psoríase tal como na obesidade. Foi demonstrado

que o HLA-Cw6, o mais importante locus de suscetibilidade genética para a psoríase, também está associado à obesidade. Os autores de um estudo descobriram que os pacientes obesos portadores de HLA-Cw6 tinham 35 vezes mais probabilidade de desenvolver psoríase, do que os pacientes HLA-Cw6 negativos com peso normal.<sup>16</sup>

A psoríase é caracterizada por acantose, paraqueratose, infiltração dérmica de células T, células dendríticas, monócitos/macrófagos e neutrófilos, que regulam a produção de citocinas e contribuem para o estabelecimento das lesões psoriáticas. É uma doença inflamatória de células Th1/Th17, sendo as últimas estimuladas pela IL-23 produzida por células dendríticas e macrófagos. As células Th17 produzem IL-17 que perpetua a inflamação ao induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, e IL-22 que induz hiperplasia epidérmica e regula a diferenciação e migração de queratinócitos. Níveis sanguíneos elevados de IL-17 e IL-22 relacionam-se com a gravidade da psoríase. O TNF- $\alpha$ , produzido pelos macrófagos da derme papilar e pelas células dendríticas, relaciona-se também com a proliferação de queratinócitos.<sup>63,64</sup>

A psoríase e a obesidade estão ligadas através de um mecanismo de inflamação crônico. Ainda não está completamente esclarecido se a obesidade predispõe à psoríase ou vice-versa, mas a evidência sugere que a relação entre as duas condições é provavelmente bidirecional.<sup>12,55</sup>

Existe evidência de que as alterações imunológicas e metabólicas associadas à obesidade podem estar relacionadas com a patofisiologia da psoríase e com a atividade da doença, por um estado pró-inflamatório criado pelo excesso de tecido adiposo e pela atividade inflamatória específica dos adipócitos.<sup>60,62</sup> A obesidade é considerada um estado de inflamação crônica, com produção de proteínas de fase aguda como a PCR e de citocinas como o TNF- $\alpha$  e as interleucinas 1, 6, 17 e 23 que também estão associadas à patogênese da psoríase, podendo desencadear ou exacerbar surtos da doença.<sup>65-67</sup>

Hormonas pró-inflamatórias derivadas do tecido adiposo, como a leptina e a resistina estão aumentadas em pacientes obesos e correlacionam com a psoríase. A leptina conduz a um aumento da atividade das células Th1, suprime a atividade das células Th2 e aumenta a produção de TNF- $\alpha$  nos monócitos do sangue periférico.<sup>65,68</sup> A adiponectina melhora a sensibilidade à insulina, suprime o efeito do TNF- $\alpha$ , IL-6 e INF- $\gamma$ , é protetora de doenças metabólicas e cardiovasculares, mas os seus níveis são mais baixos em pacientes obesos e em pacientes com psoríase.<sup>67,69,70</sup> A omentina é uma proteína secretora maioritariamente produzida pelo tecido adiposo visceral e aumenta a sensibilidade à insulina. Os níveis de omentina estão diminuídos em pacientes com psoríase e correlacionam-se positivamente com a adiponectina e HDL e negativamente com o IMC, obesidade e leptina.<sup>69</sup>

Estudos realizados na população psoriática portuguesa concluíram que os níveis de resistina, IL-6, PCR e de adiponectina parecem estar relacionados com a gravidade da psoríase, e que a PCR, associada ou não à IL-6, pode ser um marcador útil da severidade da psoríase, permitindo a monitorização da doença e da resposta terapêutica.<sup>64,67,71</sup> Outro estudo verificou que os níveis de leptina e de adiponectina não foram alterados após o tratamento farmacológico convencional da psoríase e ou com fototerapia UVB, ao contrário da resistina e da omentina, sugerindo que estes últimos podem também ser marcadores adequados da avaliação da eficácia do tratamento da psoríase.<sup>54</sup>

A favor da obesidade como consequência da psoríase, pode ser argumentado o sedentarismo, a depressão e a inatividade física motivada pelo impacto cosmético da psoríase e pela limitação funcional da artrite psoriática<sup>1,3,69</sup> e, ainda, o desequilíbrio metabólico resultante do *status* proinflamatório.<sup>60</sup> Pacientes com psoríase apresentam um estado de inflamação sistémica com elevação da PCR, *oxidized low-density lipoproteins*, homocisteína e citocinas inflamatórias que incluem a IL-6, IL-17, IL-20, IL-22 e IL-23, predispondo os

doentes a alterações cardiovasculares e metabólicas como a síndrome metabólica, obesidade central, hipertensão, um perfil lipídico desfavorável e insulino-resistência.<sup>61,69,72</sup>

Existe evidência crescente de que a perda de peso permite uma melhoria significativa da severidade da psoríase em obesos, particularmente naqueles com doença moderada a severa, pelo que as estratégias de tratamento da psoríase na obesidade passam também pelas medidas não farmacológicas, que incluem a perda de peso e a implementação de medidas saudáveis, como uma dieta hipocalórica e equilibrada.<sup>66,71,72</sup> Deve ser recomendada uma dieta com redução para 500 a 1000 quilocalorias por dia, dependendo dos gastos energéticos do paciente, tendo sido demonstrado que a restrição calórica em pacientes obesos baixa o nível das citocinas inflamatórias circulantes, contribuindo de forma benéfica para o tratamento da psoríase.<sup>58</sup> A atividade física deve ser indicada de forma individual e personalizada, de acordo com a idade, tolerância e preferência do doente. Idealmente os doentes devem começar com 30 minutos de atividade física, três vezes por semana, mas um efeito metabólico de maior benefício é obtido com pelo menos 150 minutos de atividade intensa por semana. Os pacientes também devem deixar de fumar, uma vez que se sabe que o tabagismo exacerba a psoríase.<sup>17,52</sup> Pacientes com obesidade severa (IMC>40), devem ser referenciados a um especialista para ser considerado o tratamento cirúrgico da obesidade.<sup>12</sup>

A cirurgia bariátrica, particularmente a derivação gástrica em Y de Roux por via laparoscópica, parece diminuir a expressão do RNA mensageiro do TNF- $\alpha$  e de leptina no tecido adiposo e aumentar os níveis de adiponectina, podendo em alguns casos levar a uma remissão completa da psoríase.<sup>59,68</sup> Outros autores consideram que a melhoria da psoríase após a cirurgia pode estar também relacionada com a hipersecreção da hormona incretina *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), que reduz o apetite e que também apresenta efeitos anti-inflamatórios, contribuindo para a melhoria da psoríase.<sup>73</sup> No entanto, este procedimento não

é usado como terapêutica de primeira linha e está indicado para pacientes com um  $IMC \geq 40$  ou  $IMC \geq 35$  com comorbilidades.<sup>59,68</sup>

Alguns estudos indicam que pacientes obesos com psoríase moderada a severa apresentam pior resposta ao tratamento sistêmico convencional quando comparados com doentes com peso normal, com um maior risco de efeitos secundários e uma menor eficácia da terapêutica. Tal está provavelmente relacionado com fatores farmacocinéticos e mais relacionado com os fármacos administrados em doses fixas do que nos casos em que o fármaco é ajustado ao peso corporal.<sup>5,57,74</sup> Outros estudos indicam que a obesidade não prejudica o tratamento da psoríase, exceto quando são utilizadas terapêuticas com os novos fármacos biológicos, nomeadamente o alefacept, efalizumab, adalimumab e infliximab.<sup>12,53,68</sup> Contudo, um estudo mostrou não haver uma relação entre o IMC e a eficácia do etanercept.<sup>58</sup> O efeito prejudicial da obesidade na resposta terapêutica a estes fármacos pode ser explicado por considerações farmacocinéticas ou como consequência de uma maior libertação de citocinas pro-inflamatórias.<sup>52,58</sup> Por outro lado, verificou-se que o tratamento com fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$  pode levar ao aumento do peso em alguns pacientes, sendo mais intenso e mais persistente nos pacientes tratados com etanercept.<sup>17,52</sup>

## **2. Hidradenite supurativa**

É uma doença inflamatória crónica e recorrente dos folículos pilosos e glândulas sudoríparas apócrinas, que se caracteriza por nódulos inflamatórios, abscessos estéreis, fístulas de drenagem e cicatrizes. Está relacionada com um aumento da oclusão, maceração e fricção folicular.<sup>75-77</sup> Pode atingir a região axilar, glútea, inguinal, mamária e dobras/pregas cutâneas (Figura 16).<sup>1</sup>



**FIGURA 16: Paciente obesa com hidradenite supurativa e estrias na axila. (Imagem disponibilizada pelo Serviço de Dermatologia do CHUC.)**

É uma condição muito debilitante, de grande morbidade, mais comum em mulheres, entre os 18 e os 45 anos, e tem vindo a ser associada à obesidade e ao tabagismo.<sup>76</sup>

Os mecanismos subjacentes à associação entre a obesidade e a hidradenite supurativa incluem fatores locais, tais como um ambiente quente e húmido das pregas, o maior contacto pele-pele e consequentes maiores forças de fricção e de atrito<sup>78</sup>. Fatores gerais incluem a associação entre a obesidade e a inflamação crónica de baixo grau.<sup>77</sup>

Observam-se na hidradenite supurativa alterações imunológicas que incluem uma expressão anormal de proteínas antimicrobianas, uma deficiência de IL-20 e IL-22 e níveis elevados de IL-10, que levam à persistência bacteriana e a uma inflamação mantida. Na patogenia da hidradenite supurativa estão também envolvidas as células Th1 e Th17 e há uma elevação da IL-12 e da IL-23, que também se relacionam com distúrbios metabólicos como a insulino-resistência, adipogénese e alteração do metabolismo dos lípidos.<sup>75</sup> Alterações hormonais parecem também ser importantes na fisiologia da hidradenite supurativa, tendo-se verificado um défice relativo dos níveis de SHBG, mas o papel dos androgénios e de outras influências hormonais ainda carece de mais estudos.<sup>78</sup>

A hipótese de a obesidade ser considerada um fator de risco da hidradenite supurativa, é suportada pelo facto de se ter observado que a sua prevalência é superior em obesos quando em comparação com a população geral e que a perda de peso pode ajudar a controlar a doença. Pela classificação de Hurley a hidradenite supurativa pode ser classificada em três estádios e quanto maior o IMC maior o estádio da doença.<sup>71,72,74</sup> Os resultados de um estudo com pacientes com obesidade severa mostraram que uma perda ponderal significativa, superior a 15%, está associada a uma significativa redução da severidade da hidradenite supurativa. Embora plausível, ainda não existem estudos que confirmem a mesma melhoria de sintomas para pacientes apenas com obesidade ligeira a moderada.<sup>79</sup>

### **3. Dermatite atópica**

É uma doença crónica inflamatória e recorrente, caracterizada por lesões eczematosas, que podem ser intensamente pruriginosas e causar significativa morbidade. A sua prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos anos, sendo atualmente 20% a nível mundial.<sup>53</sup> A identificação dos fatores de risco modificáveis da dermatite atópica, tais como o *stress*, a alimentação, agentes irritantes, infecciosos e alergénios inalatórios ou de contato, permite o desenvolvimento de novas estratégias para a prevenção e gestão da doença.<sup>80</sup>

Existem estudos contraditórios quanto à associação entre doenças atópicas e obesidade, no entanto parece haver uma relação positiva e significativa entre a obesidade e a dermatite atópica.<sup>80-82</sup> Sabe-se que a obesidade produz vários efeitos no sistema imunitário, incluindo uma alteração da função leucocitária e promoção da produção de várias citocinas pró-inflamatórias, que poderão contribuir para modular a severidade das doenças atópicas.<sup>52,53</sup>

A leptina, produzida pelos adipócitos, é uma hormona com inúmeros efeitos pró-inflamatórios no sistema imunitário, incluindo a ativação e proliferação de monócitos

circulantes e de células T CD4+ e CD8+, que promove a polarização da resposta imune em direção a uma resposta Th1, ativação de células NK, promoção de quimiotaxia de neutrófilos e regulação positiva de numerosas citocinas, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 e INF- $\gamma$ .<sup>53,80</sup> Apesar de, em teoria, estas adipocinas orientarem a resposta no sentido de predomínio Th1, que se sabe estar envolvida nas lesões crônicas de dermatite atópica, os níveis aumentados de leptina foram correlacionados com a frequência de sensibilização e ocorrência de “*prick tests*” positivos a alérgenos inalatórios tanto em pacientes com dermatite atópica, como asma alérgica, situações em que as células Th2 e a IgE parecem desempenhar um papel importante.<sup>80,83</sup> Já a adiponectina, que se encontra diminuída na obesidade, é anti-inflamatória e atenua a inflamação alérgica.<sup>84</sup> Isto sugere que a perda de peso poderá ser uma estratégia para a prevenção e tratamento da dermatite atópica.<sup>52</sup>

Por outro lado, a dermatite atópica pode conduzir à obesidade, secundariamente ao uso de corticóides tópicos e/ou orais e a um estilo de vida desregrado. São necessários mais estudos para elucidar a relação entre a obesidade e a dermatite atópica.<sup>80,81</sup>

#### **4. Cancro da pele**

A obesidade está associada a cerca de 30% dos cancros, particularmente cancro colo-rectal, pâncreas, mama, endométrio, próstata, rim e tiróide.<sup>3</sup> Algumas alterações biológicas associadas à obesidade são consideradas fatores de risco de cancro, como o aumento de insulina e da atividade do IGF, a alteração da produção de adipocinas, incluindo o aumento dos níveis de séricos de leptina, a diminuição dos níveis de adiponectina, níveis elevados de IL-6 e IL-17 e a inflamação crónica associada à obesidade.<sup>85,86</sup>

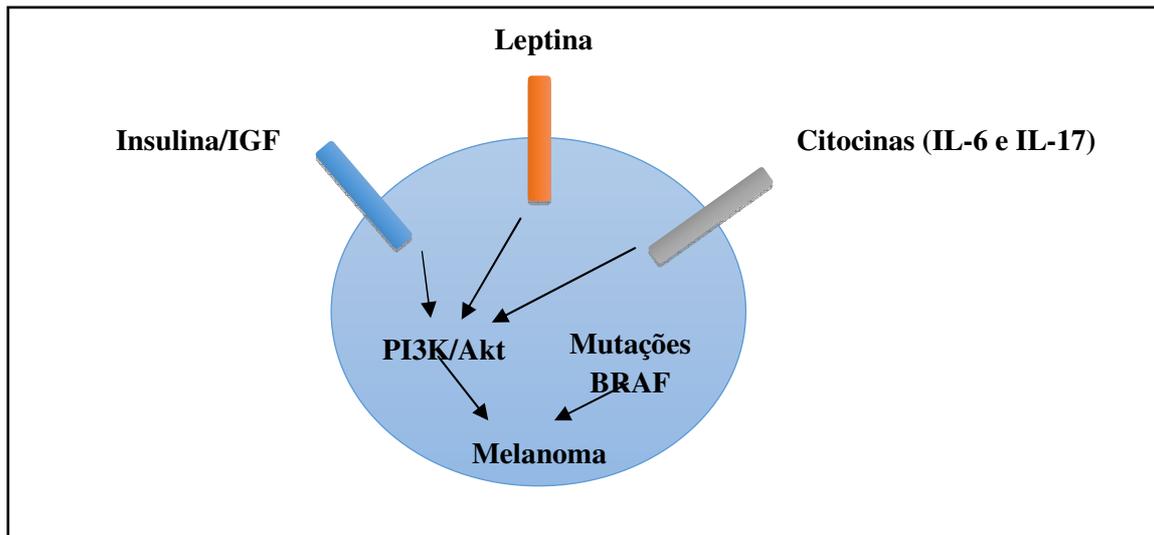
No que respeita à pele, ainda existe pouca informação conclusiva, mas alguns estudos epidemiológicos encontraram uma relação entre o excesso de tecido adiposo e o melanoma

maligno, sendo a obesidade apontada como uma das causas de aumento de incidência do melanoma maligno nos últimos anos.<sup>86,87</sup> Os potenciais mecanismos de crescimento tumoral do melanoma devido à obesidade incluem a hiperinsulinemia crônica, o hiperestrogenismo e altos níveis plasmáticos de leptina.<sup>87</sup>

A hiperinsulinemia crônica consequente da insulino-resistência em obesos aumenta a biodisponibilidade do IGF-1, que favorece o crescimento tumoral pela inibição da apoptose e estimulação da proliferação celular. No que respeita à relação entre a obesidade e os esteroides sexuais, uma vez que foi demonstrada a presença de recetores de estrogénio nos melanócitos, não deverá ser descartada a hipótese de que níveis plasmáticos aumentados de estrogénios em indivíduos obesos possam contribuir para o crescimento tumoral do melanoma maligno, como também já foi observado para o cancro da mama. A hiperinsulinemia e a elevação do IGF-1 reduzem a síntese hepática de SHBG e consequentemente aumentam a biodisponibilidade dos estrogénios livres.

Estudos preliminares constataram que no melanoma maligno, a leptina acelera *in vivo* o crescimento tumoral e aumenta a angiogénese tumoral pela interação com fatores angiogénicos como o *Vascular endothelial growth factor* (VEGF).<sup>87-89</sup> Ainda o aumento da área de superfície corporal que se observa na obesidade implica uma maior superfície em risco de exposição solar e um maior número de células expostas em risco, podendo também justificar o aumento da incidência do melanoma maligno.<sup>90</sup>

A obesidade pode conduzir à ativação de múltiplas vias sinalizadoras, nomeadamente a *Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B* (PI3K/Akt), *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) e *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), que podem cooperar com outros defeitos genéticos para promover a carcinogénese do melanoma.<sup>86</sup> Por exemplo, a ativação da via PI3k/Akt na obesidade pode cooperar com mutações BRAF que favorecem a proliferação das células do melanoma (Figura 17).



**FIGURA 17: Mecanismos genéticos da obesidade associados ao melanoma. Ilustração do efeito combinatório da via PI3/Akt ativada por níveis elevados de insulina/IGF, leptina, IL-6 e IL-17, associado a mutações de BRAF. (Adaptado de ref. <sup>86</sup>).**

O aumento da insulina atua como feedback positivo para a ativação da expressão genética da leptina, que vai ativar a via Pi3K/Akt e MAPK.<sup>86</sup> Os baixos níveis de adiponectina contribuem para a ativação da PI3K/Akt por múltiplos mecanismos, incluindo o aumento de produção de IL-6 e IL-17, sendo que a IL-17 ativa a via PI3K/Akt. A IL-6 e a leptina podem também estimular a via STAT3. A ativação destas múltiplas vias de sinalização na obesidade pode atuar de forma cooperante, promovendo a carcinogênese do melanoma.<sup>86</sup>

A inibição destas vias pode ter um papel importante na prevenção e no tratamento do melanoma. A metformina ao reduzir os níveis de insulina pode também inibir os vários componentes da via PI3K/Akt. Foi provada a utilidade da metformina na prevenção do cancro do cólon, mas mais estudos são necessários para provar se o fármaco poderá ser um agente efetivo para a prevenção e tratamento do melanoma associado à obesidade.<sup>86</sup>

Um estudo avaliou a possibilidade de a obesidade representar um fator de risco clínico para a espessura do melanoma e concluiu que uma maior espessura de Breslow foi associada a um IMC elevado. Uma vez que os pacientes obesos apresentam uma maior superfície corporal e pregas mais largas, considerou-se a possibilidade de estes apresentarem um maior

risco de melanomas em locais pouco visíveis, com o risco de diagnóstico mais tardio e com uma maior espessura. Contudo esta hipótese foi excluída, uma vez que se constatou que os melanomas em obesos estão mais frequentemente localizados em áreas visíveis do que em áreas não visíveis, respetivamente 55.35% e 44.64%.<sup>87</sup> O atraso do diagnóstico relacionado com o receio de pacientes obesos serem examinados por Dermatologistas, pelo estigma da sua imagem corporal, pode ainda ser uma das explicações para uma maior espessura do melanoma nestes doentes.<sup>87</sup>

No que respeita aos cancro de pele não-melanoma, estudos indicam que a obesidade está associada ao seu menor risco. A radiação ultravioleta é um fator de risco ambiental muito importante na patogénese do carcinoma basocelular e ainda mais importante no carcinoma espinhocelular. Indivíduos obesos realizam menos atividade física e expõem-se menos à luz solar, consequentemente apresentando um risco mais baixo de cancro de pele não-melanoma.<sup>85,91</sup>

<b>TABELA 8: Resumo das doenças cutâneas relacionadas com a obesidade.</b>	
<b>Efeitos Mecânicos/Físicos</b>	Insuficiência venosa crónica Estrias Úlceras de pressão Linfedema Adipose dolorosa Lipodistrofia ginóide Hiperqueratose plantar Queratoderma do climatério
<b>Insulino-resistência</b>	Acantose nigricante Acrocordões Queratose pilar Queratose folicular escamosa Paraqueratose granular Hiperandrogenismo
<b>Infeções</b>	Intertrigo Candidíase Dermatofitoses Eritrasma Foliculite/Furunculose Erisipela/Celulite Fasceíte necrotizante
<b>Inflamatórias</b>	Psoríase Hidradenite supurativa Dermatite atópica
<b>Neoplásicas</b>	Melanoma maligno

## I. Farmacologia dermatológica e obesidade

Com o número crescente de pacientes obesos, os Dermatologistas deverão estar aptos para modificar e adaptar as terapêuticas dermatológicas tópicas e sistêmicas, uma vez que o excesso de gordura corporal altera a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos. No caso do tratamento de doenças infecciosas, a informação sobre a dose certa de antibiótico a administrar é limitada, sendo no entanto crucial para obter a máxima segurança e eficácia da terapêutica.

A obesidade afeta o volume e a distribuição dos fármacos e conseqüentemente aumenta o volume de distribuição dos fármacos lipofílicos, como é o caso das fluorquinolonas, e diminui o volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos como a tobramicina. Doses ajustadas ao peso corporal são também necessárias para medicações como a isotretinoína oral, griseoflúvina ou alguns fármacos biológicos. Em pacientes obesos, a terapêutica com metotrexato ou ciclosporina está associada a um maior risco de hepatotoxicidade ou de nefrotoxicidade.<sup>5,68</sup>

Por outro lado, o ganho ponderal pode ser um efeito secundário de alguns fármacos comumente prescritos por Dermatologistas (Tabela 9), o que pode levar à baixa adesão ao tratamento pelo paciente, assim como à exacerbação de comorbilidades relacionadas com a obesidade.

<b>TABELA 9: Fármacos utilizados em Dermatologia associados ao aumento de peso.</b>
Corticosteróides orais
Anti-histamínicos orais
Contraceptivos orais
Antidepressivos (amitriptilina, paroxetina, mirtazapina)
Alguns fármacos biológicos (etanercept)

A terapia oral com glicocorticóides exógenos pode resultar num síndrome de Cushing, caracterizado por obesidade centrípeta, fáceis em lua cheia, “búfalo neck”, deposição de gordura nas fossas supra-claviculares e estrias abdominais. Mais raramente, pode ocorrer secundariamente a uma utilização prolongada de esteroides tópicos potentes.<sup>22</sup>

## J. Consequências do tratamento da obesidade na pele

Intervenções terapêuticas para a obesidade também podem apresentar complicações cutâneas. Algumas terapias farmacológicas para a obesidade apresentam efeitos secundários dermatológicos, como a vasculite urticariana desencadeada pela toma de dexfenfluramina e o desenvolvimento de uma erupção liquenóide com a toma de orlistat.<sup>3</sup>

A cirurgia bariátrica é considerada uma opção terapêutica quando a terapêutica médica falha ou é insuficiente e dada a prevalência crescente da obesidade, a sua popularidade está a aumentar. A cirurgia bariátrica tem impacto na estrutura e na função da pele e está relacionada com dermatoses, algumas delas pré-existentes, outras desencadeadas pela própria cirurgia. A nível cutâneo a cirurgia bariátrica pode complicar-se com infeções, deiscência de suturas, necrose, granulomas de sutura, linfedema e neuropatia.<sup>65</sup> A *Bowel-associated dermatosis arthritis syndrome* (BADAS) é frequentemente relatada em doentes submetidos a cirurgia bariátrica do tipo *bypass* gástrico em Y de Roux e derivação biliopancreática. Tipicamente os doentes apresentam poliartralgias, mialgias e manifestações cutâneas que incluem a paniculite, equimoses, vasculite pustular e eritema nodoso. As manifestações cutâneas da BADAS pertencem ao espetro das dermatoses neutrofílicas não infecciosas, à semelhança da Síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, doença de Behçet e a dermatose reumatóide neutrofílica.

Após a cirurgia bariátrica também pode haver défices vitamínicos que deverão ser suplementados após a cirurgia. Estudos revelam que o défice mais frequente é o de vitamina A e as suas manifestações clínicas incluem a frinoderma, caracterizada por xerose, hiperqueratose folicular e hiperpigmentação, principalmente nas superfícies extensoras. A cirurgia bariátrica e as consequentes deficiências vitamínicas também podem ter como consequência uma alopecia por eflúvio telogénico.

Como resultado da redução de tecido adiposo após a cirurgia bariátrica, a pele excedente pode conduzir a diversos problemas, como infecções fúngicas, eczema, prurido, excessiva transpiração e problemas de higienização, que podem justificar a intervenção da cirurgia plástica e reconstrutiva.<sup>7,65,92</sup>

## **Conclusão**

Embora a obesidade seja considerada um problema de saúde pública de prevalência crescente, pouca atenção tem sido dispensada ao impacto da obesidade na pele.

A obesidade conduz a várias alterações da fisiologia da pele, como a perda da integridade da barreira epidérmica e de aumento de perda de água transepidérmica, alteração das glândulas sebáceas e sudoríparas, disfunção do fluxo linfático e vascular e alterações estruturais do colagénio e da cicatrização de feridas. Em obesos observa-se um aumento da sudorese que ocorre com o sobreaquecimento desencadeado também pelas pregas cutâneas.

A obesidade está implicada num largo espectro de doenças dermatológicas, algumas delas podendo ser consideradas marcadores de excesso ponderal. A acantose nigricante, acrocordões, estrias, hiperqueratose plantar e intertrigo são as dermatoses mais comuns em pacientes obesos. Dermatoses como acrocordões e a pseudoacantose nigricante estão correlacionadas com endocrinopatias como a resistência à insulina, que deverão ser investigadas. A hiperinsulinémia e o hiperandrogenismo, comumente presentes nas mulheres obesas, aumentam a produção sebácea, induzem ou exacerbam a acne, além de atuarem nos folículos pilosos, podendo levar tanto ao hirsutismo quanto à alopecia androgenética.

Os cuidados da pele de pacientes obesos merecem particular atenção, não apenas cuidados de higiene que podem reduzir infeções com prevalência crescente neste grupo, mas também cuidados de hidratação cutânea que contrariam as alterações da barreira cutânea e a dificuldade de cicatrização. Pelo facto de serem doenças passíveis de medidas relativamente simples de prevenção, o reconhecimento e tratamento médico e/ou cirúrgico de dermatoses em fases iniciais nestas patologia associadas à obesidade, permitem certamente melhorar a qualidade de vida destes doentes.



## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Maria Margarida Martins Gonçalo, orientadora desta dissertação, pela inteira disponibilidade demonstrada durante a elaboração deste trabalho, pelo rigor que impôs e pela atitude dinâmica prestada durante as aulas práticas de Dermatologia que, assim, me motivou à elaboração deste trabalho.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, que me proporcionou dois cursos de aprendizado, Medicina Dentária e Medicina e que permitiu a minha formação profissional e humana.

Aos meus pais, pelo apoio, paciência e educação.

Aos meus amigos pelo incentivo e compreensão incondicionais.



## Referências Bibliográficas

1. Tobin AM, Ahern T, Rogers S, Collins P, O'Shea D, Kirby B. The dermatological consequences of obesity. *Int. J. Dermatol.* 2013;52(8):927-932.
2. Direção-Geral da Saúde. Alimentação saudável em números - Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. 2013.
3. Shipman AR, Millington GWM. Obesity and the skin. *Br. J. Dermatol.* 2011;165(4):743-50.
4. Mendon SC, Baima G, Rodrigues O. As principais alterações dermatológicas em pacientes obesos. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2011;24(1):68-73.
5. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;56(6):901-916.
6. Millington GWM. Obesity, genetics and the skin. *Clin. Exp. Dermatol.* 2013;38(1):50-6.
7. Svane MS, Madsbad S. Bariatric surgery - effects on obesity and related co-morbidities. *Curr. Diabetes Rev.* 2014;10(3):208-14.
8. Boza JC, Trindade EN, Peruzzo J, Sachett L, Rech L, Cestari TF. Skin manifestations of obesity: A comparative study. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2012;26(10):1220-1223.
9. Guida B, Nino M, Perrino NR, et al. The impact of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2010;24(2):191-195.
10. Mirmirani P, Carpenter DM. Skin disorders associated with obesity in children and adolescents: a population-based study. *Pediatr. Dermatol.* 2014;31(2):183-90.
11. Nino M, Franzese A, Ruggiero Perrino N, Balato N. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr. Dermatol.* 2012;29(5):567-570.
12. Farías MM, Serrano V, de la Cruz C. Psoriasis and Obesity: A Review and Practical Recommendations. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed).* 2011;102(7):505-509.
13. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes. Rev.* 2010;11(1):11-18.
14. Shields M, Tremblay MS. Canadian childhood obesity estimates based on WHO, IOTF and CDC cut-points. *International Journal of Pediatric Obesity.* 2010; 5(3): 265-73.
15. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation.* 2012;126(10):1301-13.
16. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(1):31-44.

17. Duarte GV, Follador I, Cavalheiro CM, Silva TS, Oliveira MF. Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An Bras Dermatol* 2010;85(3):355-360.
18. Khan M, Joseph F. Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity. *Scientifica*. 2014;2014:328592.
19. Gómez AP, Memije MEV, Tamayo MT, Carreón AAR. Skin Disorders in Overweight and Obese Patients and Their Relationship With Insulin. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(2):178-185.
20. Al-Mutairi N. Associated cutaneous diseases in obese adult patients: A prospective study from a skin referral care center. *Med. Princ. Pract.* 2011;20(3):248-252.
21. Abbade LPF, Lastoria S, Rollo HDA. Venous ulcer: clinical characteristics and risk factors. *Int. J. Dermatol.* 2011;50(4):405-411.
22. Scheinfeld NS. Obesity and dermatology. *Clin. Dermatol.* 2004;22(4):303-9.
23. Cai S, Rahman M, Intrator O. Obesity and Pressure Ulcers Among Nursing. *Med Care*. 2013;51(6):478-486.
24. O'Malley E, Ahern T, Dunlevy C, Lehane C, Kirby B, O'Shea D. Obesity-related chronic lymphoedema-like swelling and physical function. *QJM*. 2014;(August):1-5.
25. Shon W, Ida CM, Boland-Froemming JM, Rose PS, Folpe A. Cutaneous angiosarcoma arising in massive localized lymphedema of the morbidly obese: A report of five cases and review of the literature. *J. Cutan. Pathol.* 2011;38(7):560-564.
26. Baird D, Bode D, Akers T, Deyoung Z. Elephantiasis Nostras Verrucosa (ENV): a complication of congestive heart failure and obesity. *J. Am. Board Fam. Med.* 2010;23(3):413-7.
27. Modolin ML a, Cintra W, Paggiaro AO, Faintuch J, Gemperli R, Ferreira MC. Massive localized lymphedema (MLL) in bariatric candidates. *Obes. Surg.* 2006;16(9):1126-1130.
28. Hansson E, Svensson H, Brorson H. Review of Dercum's disease and proposal of diagnostic criteria, diagnostic methods, classification and management. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012;7:23.
29. Afonso JP, Tucunduva T, Pinheiro M, Bagatin E. Cellulite: a review. *Surg Cosmet Dermatol.* 2010;2(3):214-219.
30. Barbato MT, Criado PR, Silva a K, Averbek E, Guerine MB, Sa NB. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *An Bras Dermatol* 2012;87(1):97-104.
31. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006;29(11):2427-32.
32. Reeds DN, Stuart C a., Perez O, Klein S. Adipose tissue, hepatic, and skeletal muscle insulin sensitivity in extremely obese subjects with acanthosis nigricans. *Metabolism*. 2006;55(12):1658-1663.

33. Sadeghian G, Ziaie H, Amini M, Ali Nilfroushzadeh M. Evaluation of insulin resistance in obese women with and without acanthosis nigricans. *J. Dermatol.* 2009;36(4):209-212.
34. Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, Kolesky S, Mancini AJ, Metzger BE. Acanthosis nigricans: A common finding in overweight youth. *Pediatr. Dermatol.* 2007;24(6):601-606.
35. Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol. Online J.* 2014;5(3):239-49.
36. Evelin C, Kluczynik N, Camila L, Souza F, Mariz LS, Solano GB. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. 2012;87(4):531-537.
37. Guiotoku MM, Milanezi A, Aranha P, Donida L, Miot B. Associação entre acrocórdons e resistência à insulina. *An. Bras. Dermat.* 2010;85(1):25-31.
38. Akpınar F, Dervis E. Association between acrochordons and the components of metabolic syndrome. *Eur. J. Dermatology* 2012;22(1):106-110.
39. Li J, Yazdabadi a., Sinclair R. Acanthosis Nigricans Associated with Morbid Obesity and Colorectal Adenocarcinoma. *Case Rep. Dermatol. Med.* 2012;2012:1-2.
40. Galhardo J, Hunt LP, Shield JPH. Serum levels of pigment epithelium-derived factor (PEDF) are positively associated with acanthosis nigricans in obese adolescents. *Diabet Med* 2012;29(7):e117-20.
41. Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *J. Paediatr. Child Health* 2008;44(6):338-341.
42. Famulla S, Lamers D, Hartwig S, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is one of the most abundant proteins secreted by human adipocytes and induces insulin resistance and inflammatory signaling in muscle and fat cells. *Int J Obes* 2011;35(6):762-772.
43. Gattu A, Birkenfeld A, Jornayvaz F, et al. Insulin resistance is associated with elevated serum pigment epithelium-derived factor (PEDF) levels in morbidly obese patients. *Acta Diabetol.* 2012;49(1):161-169.
44. Sari R, Akman A, Alpsoy E, Balci MK. The metabolic profile in patients with skin tags. *Clin. Exp. Med.* 2010;10(3):193-197.
45. Carvalho A, Júnior L, Padovez F. Incidência de alopecia androgenética em mulheres portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos. *Artemisa Originales.* 2006;34(6):275-278.
46. Yang CC, Hsieh FN, Lin LY, Hsu CK, Sheu HM, Chen W. Higher body mass index is associated with greater severity of alopecia in men with male-pattern androgenetic alopecia in Taiwan: A cross-sectional study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;70(2):297-302.
47. Rodrigues AN, Sobrinho JDA. The role of dermatosis on diabetes patient ' s quality of life. *Ciênc. Saúde Coletiva.* 2010;15(1):1325-1332.
48. Van Hattem S, Bootsma a. H, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleve. Clin. J. Med.* 2008;75(11):772-787.

49. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int. J. Obes.* 2012;37(3):333-40.
50. Krasagakis K, Samonis G, Valachis a., Maniatakis P, Evangelou G, Tosca a. Local complications of erysipelas: A study of associated risk factors. *Clin. Exp. Dermatol.* 2011;36(4):351-354.
51. Janniger CK, Schwartz R a., Szepletowski JC, Reich A. Intertrigo and common secondary skin infections. *Am. Fam. Physician* 2005;72(5).
52. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011;25(9):1007-1011.
53. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2011;25(9):1007-1011.
54. Takahashi H, Tsuji H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2013;305(2):113-116.
55. Porter AH, Jacobsen SJ, Jashin J. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr.* 2012;159(4):577-583.
56. Duarte GV, Oliveira MDFSP, Cardoso TM, et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2013;52(2):177-181.
57. Papadavid E, Vlami K, Dalamaga M, et al. Sleep apnea as a comorbidity in obese psoriasis patients: A cross-sectional study. Do psoriasis characteristics and metabolic parameters play a role? *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2013;27(7):820-826.
58. Debbaneh M, Millsop JW, Bhatia BK, Koo J, Liao W. Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss interventions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;71(1):133-40.
59. Farias MM, Achurra P, Boza C, De La Cruz C. Psoriasis following bariatric surgery: Clinical evolution and impact on quality of life in 10 patients. *Br. J. Dermatol.* 2011;165(6):e29.
60. Santos M, Fonseca HM, Jalkh AP, Gomes GP, Cavalcante ADS. Obesity and dyslipidemia in patients with psoriasis treated at a dermatologic clinic in Manaus. *An. Bras. Dermatol.* 2013;88(6):913-6.
61. Ma L, Li M, Wang H, Li Y, Bai B. High prevalence of cardiovascular risk factors in patients with moderate or severe psoriasis in northern China. *Arch. Dermatol. Res.* 2014;306(3):247-51.
62. Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014.
63. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br. J. Dermatol.* 2010;163(6):1282-90.

64. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010;24(7):789-96.
65. Halawi A, Abiad F, Abbas O. Bariatric surgery and its effects on the skin and skin diseases. *Obes. Surg.* 2013;23(3):408-413.
66. Sterry W, Strober BE, Menter a. Obesity in psoriasis: The metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br. J. Dermatol.* 2007;157(4):649-655.
67. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease. *J. Dermatol. Sci.* 2014;55(3):202-204.
68. Sako EY, Famenini S, Wu JJ. Bariatric surgery and psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;70(4):774-9.
69. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;63(6):1058-69.
70. Toussiro E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Front. Immunol.* 2014;5(August):368.
71. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2010;24(12):1386-1394.
72. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Psoriasis Therapy and Cardiovascular Risk Factors. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2010;11(6):423-432.
73. Drucker DJ, Rosen CF. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, obesity and psoriasis: Diabetes meets dermatology. *Diabetologia* 2011;54(11):2741-2744. doi:10.1007/s00125-011-2297-z.
74. Kim CR, Lee J-H. An observational study on the obesity and metabolic status of psoriasis patients. *Ann. Dermatol.* 2013;25(4):440-4.
75. Gold D a, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;70(4):699-703.
76. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br. J. Dermatol.* 2009;161(4):831-839.
77. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br. J. Dermatol.* 2014;(April 2006):1-6.
78. Thomas CL, Gordon KD, Mortimer PS. Rapid resolution of hidradenitis suppurativa after bariatric surgical intervention. *Clin. Exp. Dermatol.* 2014;39(3):315-7.
79. Kromann C, Ibler KS, Kristiansen V, Jemec GBE. The Influence of Body Weight on the Prevalence and Severity of Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm. Venereol.* 2014:553-557.

80. Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M. Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br. J. Dermatol.* 2012;166(3):498-504.
81. Harpsøe M, Basit S, Bager P, et al. Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(4):1033-1040.
82. Luo X, Xiang J, Dong X, et al. Association between obesity and atopic disorders in Chinese adults: an individually matched case-control study. *BMC Public Health* 2013;13(1):12.
83. Silverberg JI, Kleiman E, Lev-Tov H, et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: A case-control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(5):1180-1186.
84. Radon K, Schulze a, Schierl R, Dietrich-Gümperlein G, Nowak D, Jörres R a. Serum leptin and adiponectin levels and their association with allergic sensitization. *Allergy* 2008;63(11):1448-54.
85. Pothiwala S, Qureshi A a., Li Y, Han J. Obesity and the incidence of skin cancer in US Caucasians. *Cancer Causes Control* 2012;23(5):717-726.
86. Chen J, Chi M, Chen C, Zhang XD. Obesity and melanoma: Exploring molecular links. *J. Cell. Biochem.* 2013;114(9):1955-1961.
87. Skowron F, Bérard F, Balme B, Maucort-Boulch D. Role of obesity on the thickness of primary cutaneous melanoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; Apr 21.
88. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet* 2008;371(9612):569-578.
89. Brandon EL, Gu J-W, Cantwell L, He Z, Wallace G, Hall JE. Obesity promotes melanoma tumor growth: role of leptin. *Cancer Biol. Ther.* 2009;8(19):1871-9.
90. Sergentanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ, et al. Obesity and risk of malignant melanoma: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *Eur. J. Cancer* 2013;49(3):642-657.
91. Tang JY, Henderson MT, Hernandez-Boussard T, et al. Lower skin cancer risk in women with higher body mass index: The Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013;22(12):2412-5.
92. Patton T, Jukic D, Juhas E. Atypical histopathology in bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome: A case report. *Dermatology Online J.* 2009;15(3).