



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Mariana Soares Ventura Lopes Fonseca

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Psoríase: Perspetivas futuras com um olhar no passado” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dália Gonçalves, de Dra. Sara Pedro e da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Mariana Soares Ventura Lopes Fonseca

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Psoríase: Perspetivas futuras com um olhar no passado” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dália Gonçalves, de Dra. Sara Pedro e da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Setembro de 2020**

Eu, Mariana Soares Ventura Lopes Fonseca, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014210078, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Psoríase: Perspetivas futuras com um olhar no passado.” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 2 setembro de 2020.



(Mariana Fonseca)

## **Agradecimentos**

O fim de um percurso é uma sensação inesquecível, é o finalizar um capítulo e o início do resto da minha vida. Um capítulo memorável onde fui confrontada com vários desafios e aventuras. Tenho que aqui deixar um agradecimento a todas as pessoas que me foram especiais nesta jornada e me ajudaram a crescer, sem elas nada seria possível.

Agradeço aos pais, a quem devo tudo o que sou hoje, sem eles não seria nada. São as pessoas mais importantes da minha vida, os meu “super-heróis” sem capa.

À minha família, tios e primos. Que sempre com uma palavra amiga e um sorriso me ajudaram na minha caminhada.

Ao Renato que foi das pessoas que mais me ajudou e me entendeu. Foi com ele que encontrei sentido para a palavra felicidade e companheirismo.

Às minha “amigas e amigos” divinais com quem passei os momentos mais épicos de sempre. Com um especial agradecimento à Ana Rita Félix, sem ela a minha jornada seria muito menos divertida.

À Dra. Dália Gonçalves e a toda a equipa da Farmalabor que me ajudaram a crescer enquanto profissional e pessoa.

À Dra. Sara Pedro, minha orientadora na Farmácia Monte Formoso, pela simpatia aprendizagens proporcionadas e tempo despendido. Um grande e profundo abraço de agradecimento ao Dr. Gilberto Gaio e a toda a equipa da farmácia, por me ensinarem a ser uma farmacêutica com F grande.

À Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras, por me orientar de forma exemplar e muito profissional. Por todo o tempo despendido comigo e pelo seu apoio fundamental na realização da minha monografia.

# Índice

## Parte I: Relatório de estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Siglas e Acrónimos.....	8
I. Introdução.....	9
II. A Farmalabor.....	9
III. Análise SWOT.....	10
3.1 Forças .....	11
Equipa multidisciplinar.....	11
Apoio prestado pela equipa.....	12
Tarefas propostas.....	12
Exigência.....	13
Colaboração noutras atividades fora da Garantia.....	13
3.2 Fraquezas.....	13
Dificuldade na realização de certas tarefas.....	13
Curta duração do estágio.....	14
Grande carga horária dos colegas/falta de pessoal.....	14
3.3 Oportunidades.....	14
Aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF.....	14
Contacto com a área da Garantia da Qualidade.....	15
Desenvolvimento de competências Programas Informáticos.....	15
3.4 Ameaças.....	15
Estudo expositivo de algumas disciplinas da FFUC.....	15
IV. Conclusão .....	16
V. Referências Bibliográficas.....	17

## Parte II: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Siglas e Acrónimos.....	19
I. Introdução.....	20
II. Análise SWOT.....	21
2.1 Forças.....	22
Plano de estágio.....	22
Bom ambiente da Farmácia.....	22
Simpatia e qualificação da equipa.....	22
Atividades realizadas.....	23
Formações.....	23
Capacidade de mudança.....	24
Produtos de uso Veterinário.....	25
Aptidões desenvolvidas.....	25
2.2 Fraquezas.....	26
Espaço físico da farmácia.....	26
Dermocosmética e Ortopedia.....	26
Passagem do nome DCI para o comercial.....	27
Medicamentos esgotados.....	27

2.3 Oportunidades.....	28
COVID-19.....	28
Matérias lecionadas em MICF.....	29
Localização da farmácia.....	29
Interação farmacêutico-utente.....	29
Serviços prestados pela Farmácia.....	30
Ostomia.....	30
2.4 Ameaças.....	30
COVID-19.....	30
Aliteracia em saúde.....	31
Poder socioeconómico.....	31
III. Conclusão.....	32
IV. Bibliografia.....	33
V. Anexos.....	34
Anexo 1 - Cartaz.....	34
Anexo 2 - Casos-clínicos.....	34

**Parte III: Monografia: “Psoríase: Perspetivas futuras com um olhar no passado”**

Lista de Siglas e Acrónimos.....	38
Resumo.....	39
Abstract.....	40
I. Introdução.....	41
II. Tipos de Psoríase: Psoríase Tipo Placa.....	43
2.1 Imunopatologia e etiologia.....	44
2.2 Características Clínicas.....	49
2.3 Alterações Genéticas.....	51
2.4 Patologias associadas à Psoríase.....	53
Artrite psoriática.....	53
Síndrome Metabólica.....	53
Outras.....	54
2.5 Diagnóstico e fatores de risco.....	54
2.6 Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI) e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI).....	55
Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI).....	55
Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI).....	56
2.7 Complicações associadas à Psoríase.....	56
III. Terapêuticas atuais.....	57
Tratamentos Tópicos.....	58
Corticosteroides.....	59
Vitamina D e análogos.....	59
Alcatrão/Carvão.....	60
Tazaroteno.....	60
Fototerapia.....	61
UVB.....	61
PUVA.....	61

Agentes orais sistêmicos.....	62
Metotrexato.....	62
Acitretina.....	63
Ciclosporina A.....	63
Medicamentos Biológicos.....	64
Adalimumab.....	65
Infliximab.....	65
Etanercept.....	66
Ustekinumab.....	67
Secucinumab.....	67
IV. Novas abordagens terapêuticas.....	68
V. Conclusão.....	69
VI. Bibliografia.....	72

# Parte I

Relatório de estágio em Industria Farmacêutica

Farmalabor, Grupo Medinfar



*Sob a orientação de Dra. Dália Gonçalves*

## Lista de Siglas e Acrónimos

**CAPAs** - Corrective and Preventive Action (Ação corretiva e preventiva)

**CQ** - Controlo de Qualidade

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**GMP** - Good Manufacturing Practice (Boas Práticas de Fabrico)

**GQ** - Garantia da Qualidade

**IF** - Indústria Farmacêutica

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MICRO** - Área da Microbiologia Presente no Controlo de Qualidade

**RQP** - Revisão da Qualidade do Produto

## I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui a realização dum estágio curricular. Para além do estágio em Farmácia Comunitária, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite ao aluno a realização de um estágio complementar numa área de trabalho diferente do farmacêutico. Assim, aproveitando essa possibilidade, decidi estagiar numa Indústria Farmacêutica (IF).

Trabalhar numa Indústria Farmacêutica é uma das alternativas profissionais que um farmacêutico tem ao seu dispor e, hoje em dia, é uma das hipóteses profissionais mais ambicionadas.

Realizei o estágio na Farmalabor, empresa pertencente ao grupo Medinfar, em Condeixa-a-Nova, Coimbra, durante 3 meses (setembro, outubro e novembro) no departamento de Garantia da Qualidade (GQ).

## II. A Farmalabor

A Farmalabor é uma unidade industrial de base farmacêutica que opera por contrato no mercado (*Contract Manufacturing organization* - CMO). A atividade da Farmalabor engloba o fabrico de produtos farmacêuticos, cosméticos e suplementos alimentares para vários clientes institucionais, nacionais e internacionais.<sup>1</sup>

Pertencente ao grupo Medinfar, a Farmalabor opera sob estratégia clara de crescimento, investindo e expandindo a sua carteira de clientes e parceiros de forma expressiva. Certificada pelas normas ISO9001, ISO14001 e OHSAS18001, a Farmalabor produz, embala e entrega produtos e serviços de alta qualidade. Tem uma capacidade de 50 milhões de unidades divididas em formulações sólidas, líquidas e pastosas não estéreis.<sup>1</sup>

Para uma melhor organização a Farmalabor divide-se em departamentos: Produção propriamente dita, repartida em sólidos, líquidos e embalagem; Controlo de Qualidade; Planeamento; Direção e Garantia de Qualidade (dividida em garantia do produto e garantia do processo).

O estágio que frequentei realizou-se na Garantia da Qualidade (do processo) sob a orientação da Dra. Dália Gonçalves. Este departamento é constituído por uma equipa multidisciplinar, organizada e simpática que proporciona um bom ambiente de trabalho acolhendo os estagiários.

### III. Análise SWOT

O estágio consistiu na colaboração na realização das atividades do setor da Garantia de Qualidade. Executei várias tarefas, destacando.

A colaboração na realização e preenchimento da Revisão da Qualidade do Produto (RQP). Este documento constitui um resumo de todos os lotes produzidos pela Farmalabor de um certo produto, permitindo deste modo fazer a sua avaliação no âmbito da qualidade e transmitir essa informação ao detentor de AIM.<sup>2</sup>

A colaboração na concretização de investigação de desvios; compilação de valores obtidos pelo CQ e Produção de um ou mais lotes de um produto. Quando se deteta num produto valores fora de especificação/tendência ou aparecem características no lote que põem em causa a qualidade deste, é aberto um desvio. Este consiste numa investigação sobre o produto, com intuito de descobrir a origem da falha, para identificar a causa raiz e assim prevenir que a falha seja recorrente.

Alteração/revisão de documentos como sendo o caso de modelos como por exemplo, um modelo de um novo equipamento.

A análise SWOT constitui uma exposição de pontos fortes e fracos, oportunidades e ameaças. Na Tabela I está referido a análise SWOT relativa ao estágio que efetuei.

**Tabela I:** Quadro-resumo da análise SWOT.



### 3.1 Forças

#### Equipa multidisciplinar

O departamento da GQ é constituído por uma equipa nova e multidisciplinar, que permitiu a criação de um bom ambiente de trabalho e com valências complementares.

Da GQ do processo fazem parte farmacêuticos com elevado *know-how*, que se mostraram disponíveis para explicar e tirar dúvidas sobre algumas das tarefas a executar ou a efetuarem explicações introdutórias para melhor “performance” da minha parte. Além dos farmacêuticos, a área da Garantia integra outros profissionais com diferentes formações de base, como Engenharia Química e Biologia, o que permite partilha de conhecimentos, melhor divisão do trabalho e uma interligação de conhecimentos.

### Apoio prestado pela equipa

Durante todo o período de estágio toda a equipa da GQ do produto e do processo, assim como os restantes profissionais das outras áreas que contactei, demonstraram simpatia e disponibilidade para responderem a questões e transmitirem os seus conhecimentos.

Sendo este o meu primeiro contacto com a Indústria e com a área da Garantia, o bom relacionamento com a equipa foi fulcral para um melhor desempenho da minha parte e inclusivamente despertou em mim o gosto pela GQ.

### Tarefas propostas

Para além da execução de RQPs e da colaboração no processo de desvios, anteriormente referidos, realizei, com a minha orientadora e coorientadores, inúmeras tarefas relacionadas com a Garantia e com outras áreas da Farmalabor.

Colaborei na implementação de CAPAs (Corrective and Preventive Action) e investigação de desvios, sendo o CAPA uma metodologia de melhoria contínua de modo a anular a fonte de uma não conformidade identificada ou a prevenir a ocorrência de uma não-conformidade. Uma não conformidade pode vir de uma reclamação de um cliente ou de falhas de equipamentos e processo e também de resultados de OOs no Controlo de Qualidade.<sup>3</sup>

Melhorei modelos existentes na garantia para certas atividades realizadas na indústria como: modelos de compressão, modelos de controlo em processo.

Elaborei novos modelos e protocolos para novos equipamentos de produção e protocolos de higienização. De acordo com as GMP, a validação da higienização é extremamente importante na IF para assegurar a eliminação de resíduos de produtos recém fabricados, não alterando a qualidade dos processos e produtos.<sup>4</sup>

Adicionalmente colaborei em outras atividades realizadas por outros departamentos que ainda possibilitaram o contacto com outras áreas para além da Garantia (tópico que abordarei mais à frente).

Todas estas atividades, e outras, permitiram-me conhecer a Indústria Farmacêutica e a grande gama de produtos da Famalabor (sendo que a Farmalabor produz medicamentos sujeitos a receita médica, não sujeitos a receita médica, genéricos, cosméticos e outros produtos<sup>1</sup>), aumentando assim os meus conhecimentos sobre os produtos farmacêuticos existentes no mercado.

## Exigência

Durante todo o estágio foi-me proposto, pela minha orientadora e restantes colegas, tarefas que, por vezes, foram difíceis de executar, exigindo muito de mim. Porém, considero que esta exigência foi favorável tanto para o meu crescimento pessoal, como profissional. Permitiu-me desenvolver competências e conhecimentos para tentar resolver problemas que poderão aparecer no futuro, que certamente vou utilizar no meu dia-a-dia como profissional.

## Colaboração noutras atividades fora da Garantia

Nos três meses estive na Farmalabor, tive a oportunidade de fazer trabalhos que implicavam outras áreas da empresa, para além do GQ, como a Produção e o CQ.

Colaborei na concretização de protocolos/relatórios de higienização das novas máquinas de produção, que entraram em funcionamento enquanto estive a estagiar. Esta introdução de novas máquinas implicou a realização da análise/controlo microbiológico dos novos materiais, feito pela secção da MICRO do CQ.

Elaborei *logbooks* para as salas da produção (livros que contêm o registo das atividades ocorridas em cada sala da Produção, o material que esta contem e instrução de uso).

Com estas atividades foi possível interagir e conhecer um pouco das áreas da Produção, do CQ e da MICRO, aprendendo o que se fazia e observando o trabalho que um farmacêutico pode realizar nestas áreas da IF.

## **3.2 Fraquezas**

### Dificuldade na realização de certas tarefas

Enquanto realizava algumas tarefas propostas, ou que estavam no meu plano estágio, deparei-me, algumas vezes, com dificuldades na sua realização e a acompanhar o ritmo da indústria e dos profissionais que ali trabalhavam.

Estas dificuldades sentidas levaram a um sentimento de frustração e de perceção de que tinha alguma falta de conhecimentos e competências que ainda necessitam de ser trabalhadas e colmatadas. Estas dificuldades, e, por vezes, inseguranças, foram diminuindo com o tempo e a experiência que ia adquirindo na Farmalabor. No entanto penso que ainda tenho um longo caminho a percorrer.

### Curta duração do estágio

Outro ponto que considero fraco foi a curta duração do estágio. Como referi no ponto anterior, houve certas dificuldades que senti no início e que com o tempo foram desaparecendo, além disso, gostei muito do último mês que estive na Farmalabor e senti que foi muito mais proveitoso que os primeiros. Daí achar que se o meu estágio durasse um pouco mais ia ser muito mais proveitoso e interessante. Claro que entendo que infelizmente o estágio não pode ter uma maior duração que 3 meses, dado este ser curricular.

### Grande carga horaria dos colegas/falta de pessoal

Para mim e para um bom desempenho do meu trabalho, considerei que o facto de os colegas da Garantia estarem com uma grande carga trabalho uma fraqueza. Esta sobrecarga de trabalho levava a que, certas vezes, não conseguisse ter a atenção que precisava e que os colegas desejavam dar ou que não conseguisse fazer perguntas para esclarecer as dúvidas que tinha. Às vezes, sentia que as minhas perguntas estavam ocupar tempo e optava por só posteriormente solicitar esclarecimento. Saliento que ninguém me negou ajuda e que o faziam sempre com um sorriso no rosto, mas senti que poderia estar a incomodar a realização do trabalho dos meus colegas.

## **3.3 Oportunidades**

### Aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICE

A oportunidade de poder estagiar na Farmalabor na GQ permitiu pôr em prática os conhecimentos adquiridos em algumas unidades curriculares como: Gestão e Garantia da Qualidade; Tecnologia Farmacêutica; Assuntos Regulamentares do Medicamento (em menor escala).

A unidade de curricular de Garantia de Qualidade permitiu-me ter conhecimentos básicos das GMPs (boas praticas práticas de fabrico) das normas ISO pelo qual a empresa se certifica e outras definições como pessoa qualificada, ciclo de vida do medicamento, fluxogramas que foram referenciados muitas vezes durante o meu estágio que permitiram um pré-enquadramento antes do estágio.

Tecnologia Farmacêutica e Assuntos Regulamentares possibilitaram-me obter conhecimentos sobre IF e, deste modo, foi mais fácil familiarizar-me com as máquinas da produção e os métodos de fabrico de certas formas farmacêuticas (por exemplo, comprimidos revestidos), entre outras noções, que serviram de base para a realização do meu estágio.

### Contacto com a área da Garantia da Qualidade

Com a realização deste estágio consegui conhecer a área da Garantia da Qualidade na IF, como o farmacêutico é importante e que trabalho este tem que realizar nesta valência. Desenvolvi gosto por esta área e foi um marcante estímulo para seguir esta saída profissional, no futuro.

### Desenvolvimento de competências Programas Informáticos

No quotidiano do estágio tive de trabalhar várias vezes o Excel da Microsoft e Minitab para a execução dos trabalhos propostos para tratamento de dados estatísticos. Esta necessidade de usar os programas, permitiu que, no final do estágio, já conseguisse utilizar melhor as suas potencialidades e funcionalidades.

## **3.4 Ameaças**

### Estudo expositivo de algumas disciplinas da FFUC

Como já referi anteriormente, considero que certas unidades curriculares da FFUC me deram conhecimentos base e chaves para a realização do estágio na área da Garantia da Qualidade, mas penso que estas bases foram fornecidas de forma um pouco teórica e algo afastadas da realidade. Este estudo um pouco expositivo leva, por vezes, ao desinteresse, não se conseguindo desenvolver um maior interesse pela área. Além disso, a diferença das matérias lecionadas para a realidade vivida na indústria é notória pela positiva.

A existência de alguma disparidade entre a realidade que se vive na IF e as matérias lecionadas na faculdade fizeram com que o meu estágio fosse um pouco mais complicado, mas também desafiante.

## IV. Conclusão

Segundo a Ordem dos Farmacêuticos, o crescimento da IF potenciou a descoberta de novos medicamentos para doenças sem cura, conseguiu que fossem feitos novos fármacos que proporcionaram maior esperança média de vida, melhor qualidade de vida, proporcionando vitórias no âmbito da saúde para a humanidade. O desenvolvimento das tecnologias da indústria envolve várias fases, indo desde a pesquisa microscópica à produção em massa. Em todo este processo, a supervisão farmacêutica assegura o conhecimento técnico-científico e o respeito pelas boas práticas de fabrico.<sup>5</sup> Estas são algumas das razões que levam a IF a ser uma saída profissional muito interessante e importante.

Concluo que a minha passagem pela Farmalabor foi bastante positiva. Realizei muitas aprendizagens que me permitiram crescer como profissional e igualmente enquanto pessoa. Além disso, consegui estagiar e conhecer a área da GQ que inicialmente não tinha pensado em seguir, mas que se revelou muito interessante.

Penso também que este estágio serviu para conhecer com maior profundidade a IF e o verdadeiro papel do farmacêutico nesta área.

Agradeço à doutora Dália Goncalves, a toda a equipa da Garantia e da Farmalabor por me ensinarem, acolheram e contribuírem para que a minha passagem pela IF fosse muito enriquecedora.

## V. Referências Bibliográficas

1. FARMALABOR - [Consult. 5 nov. 2019]. Disponível em: <https://www.medinfar.pt/farmalabor/>
2. EUROPEAN COMMISSION. HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL - Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use . **EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union** . Brussels. 4:4 (2010) 1–9.
3. VALÉCIO, Marcelo De - **ICTQ - Como implementar um programa efetivo de CAPA** [Consult. 8 jul. 2020]. Disponível em: <https://www.ictq.com.br/industria-farmaceutica/722-como-implementar-um-programa-efetivo-de-capa>
4. AVARES, Andressa Santos; PICHATELLI, Fernanda Pagnan; PRADO, Marnie Chaves Genari Brandao - A Importância da Validação de Limpeza na Indústria Farmacêutica: revisão da literatura. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. ISSN 2448-0959. (2:2018) 85–100.
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Indústria Farmacêutica - Áreas Profissionais** [Consult. 8 jul. 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>

# Parte II

**Relatório de Estágio: *Farmácia Monte Formoso***  
***Diretor Técnico: Gilberto Gaio***



*Sob a orientação da Dra. Sara Pedro*

## Lista de Siglas e Acrónimos

- DCI** - Denominação Comum Internacional
- DPP-4** - Dipeptidil Peptidase 4
- FC** - Farmácia Comunitária
- FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
- FMF** - Farmácia Monte Formoso
- MG** - Medicamentos Genéricos
- MICF** - Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas
- MNSRM** - Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica
- MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
- PA** - Pressão Arterial
- PA** - Princípio Ativo
- PUV** - Produtos de Uso Veterinário
- SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*
- SNS** - Serviço Nacional de Saúde

## I. Introdução

O último ano do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), contempla como componente obrigatória de avaliação, um estágio curricular. Este permite não só aplicar a um contexto real as aprendizagens dos restantes anos de MICF, mas também aprender e viver como um farmacêutico em pleno exercício da sua atividade, permitindo ao aluno desenvolver-se profissionalmente e, também, a nível pessoal.

De entre a panóplia de estágios oferecida pela FFUC (Indústria Farmacêutica, Farmácia Hospitalar, Análises Clínicas...), há um obrigatório e muito importante para o futuro farmacêutico, o estágio em Farmácia Comunitária (FC).

Segundo a Ordem dos Farmacêuticos, a FC é a faceta mais visível da profissão. É, muitas vezes, o primeiro local de contacto com o utente que a ela recorre por questões de saúde e bem-estar. É, por isso, um lugar estratégico no sistema de saúde que, em articulação com a rede de cuidados de saúde primários, constitui uma unidade atualizada, que investe na inovação e no pessoal qualificado. Os utentes veem na farmácia, proximidade, disponibilidade, confiança e competência, numa relação antiga e valorizada que a FC tem assumido ao longo do tempo na sociedade.<sup>1</sup>

Dada esta ligação/relação utente-farmacêutico e a FC ser um espaço muito procurado pela população em geral, por diversas razões, a área de farmácia comunitária é uma saída profissional que me desperta muita curiosidade e interesse. Este profissional de saúde que é o farmacêutico, enquadra-se muito no meu interesse em querer ajudar o próximo, enquanto membro da sociedade, exercendo uma cidadania plena e ativa.

O estágio em FC decorreu na Farmácia Monte Formoso em Coimbra, situada na rua Cidade de Halle, LT 7/9, no bairro de Monte Formoso. No período de 9 de dezembro até 27 de junho, com uma pausa pelo meio, devido à pandemia causada pelo COVID-19. Trata-se de uma farmácia muito enquadrada do conceito de comunidade, com muitos utentes fixos e regulares, sob a Direção Técnica do Dr. Gilberto Gaio.

A equipa da farmácia Monte Formoso é constituída por quatro farmacêuticos e um responsável pela limpeza e higienização da farmácia. Encontrei uma equipa extremamente qualificada, responsável, simpática e disposta a ensinar.

A farmácia segue uma filosofia KAIZEN, que, em contexto laboral, significa melhoria contínua. Embora de pequena escala, estas melhorias caracterizam-se pela regularidade com que ocorrem e por parecerem pouco significativas, mas cujo impacto, quando efetuadas de forma persistente, provoca mudanças significativas na organização.<sup>2</sup>

Este relatório consiste numa análise SWOT da minha experiência enquanto estagiária nesta farmácia, revelando as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças do estágio.

## II. Análise SWOT

Na análise SWOT vão ser avaliados dois ambientes: o ambiente interno (Forças e Fraquezas) e o ambiente externo (Oportunidades e Ameaças).

**Tabela I:**Quadro resumo da análise SWOT.



## 2.1 Forças

### Plano de estágio

Inicialmente comecei por realizar as atividades de “*BackOffice*”, com a correção e acerto de *stocks* da farmácia, receção e arrumo de medicamentos. Este trabalho permitiu correlacionar os nomes comerciais dos medicamentos com a sua função e princípio ativo.

Também houve oportunidade de visualizar e fazer devoluções, confirmar e fazer o registo de psicotrópicos, organizar as receitas manuais para enviar para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), contagem de *stocks* e outras atividades.

Um mês após o ingresso nesta farmácia comecei a fazer atendimentos, sempre com ajuda e supervisão dos farmacêuticos presentes. Mais tarde comecei a fazer os atendimentos sozinha, pedindo só ajuda quando tinha alguma dúvida.

### Bom ambiente da Farmácia

Durante o estágio pude sentir o bom ambiente que se vive na farmácia. Todos os trabalhadores da farmácia eram calmos, impecáveis, transmitindo tranquilidade e permitindo uma boa aprendizagem.

Este ambiente fez com que eu me sentisse à vontade para formular questões, participasse ativamente no quotidiano da farmácia e que desse a minha opinião, ajudando na decisão de certos assuntos desenvolvendo, assim, atitudes assertivas e espírito crítico.

Os utentes também transmitem energias positivas e contribuem para este bom ambiente, confiando no que o farmacêutico dizia e demonstrando sempre muito carinho para com o pessoal da farmácia. Este relacionamento criava uma atmosfera familiar, possibilitando a melhoria da interação Farmacêutico-Utente (interação que irei abordar mais à frente).

### Simpatia e qualificação da equipa

Durante todo o período de estágio, tive o prazer de trabalhar com os excelentes profissionais da Farmácia Monte Formoso. Uma equipa extremamente qualificada, investindo continuamente na sua formação profissional. Sempre dispostos a esclarecer dúvidas, com um sorriso no rosto e prontos a ajudar em qualquer circunstância, revelando a sua qualidade técnica.

Para além da sua qualidade técnica, os farmacêuticos manifestavam uma simpatia e empatia extrema com os estagiários e utentes, criando um ambiente extraordinário, onde, como estagiária, me senti muito bem apoiada, sobretudo, na aquisição de competências profissionais.

### Atividades realizadas

Para além das atividades mais evidentes que se realizam numa farmácia, como o atendimento ao público e as atividades de “background”, tive a oportunidade de realizar outras tarefas igualmente ligadas ao dia a dia na farmácia.

Por exemplo, tive a possibilidade de assistir e participar nas reuniões diárias do pessoal da farmácia, onde eram discutidas e tomadas decisões. Nessas reuniões, era eleito o produto do mês, o que se ia colocar nas gondolas e montra e comunicavam-se os acontecimentos do dia aos restantes colegas.

Durante o estágio fiquei responsável por fazer e decorar as gondolas existentes na farmácia. Os produtos focados e escolhidos para as respetivas gondolas, advinham da decisão inserida no plano de marketing realizado, que tinha em consideração os produtos da farmácia, a altura do ano e as campanhas existentes das marcas. A maior parte dos produtos escolhidos pertenciam à gama da dermocosmética.

Também depositaram em mim a responsabilidade de realizar os cartazes de publicidade da farmácia, com algum produto ou com uma promoção existente. Esse cartaz era impresso, afixado na farmácia e publicado nas páginas digitais, procurando-se fazer chegar a informação ao maior número de pessoas. Um exemplo de um cartaz feito por mim encontra-se no (Anexo I- Cartaz).

Além das atividades ligadas ao marketing e publicidade, a Farmácia Monte Formoso dispõe da avaliação e medição de parâmetros bioquímicos (Colesterol total, Glicémia) e medição da pressão arterial. Tive a possibilidade de realizar muitas vezes estas tarefas, podendo fazer o procedimento da medição, interpretar os valores e fazer aconselhamento farmacêutico. Considero que este serviço era muito importante na farmácia, pois grande parte dos nossos utentes eram idosos e utentes com várias morbilidades, que despertavam mais atenção e a necessidade de se fazer medições mais regulares.

### Formações

Para além do plano de estágio e das restantes atividades realizadas, também tive a oportunidade de assistir e participar em formações/palestras proporcionadas, estas dadas pelas marcas dos produtos, ou pela Ordem dos Farmacêuticos, com o intuito de esses profissionais solidificarem e adquirirem novos conhecimentos, permitindo uma formação e atualização contínua.

Estas formações foram dadas na farmácia, pelos próprios delegados das marcas, ou num outro espaço público, abrangendo mais que uma farmácia ao mesmo tempo.

De todas as formações, destaco, por exemplo, a formação do Hedrin<sup>®</sup>. Esta é uma marca de champôs para os piolhos. A pediculose afeta principalmente crianças e a marca abrange vários produtos, desde champôs até pentes, dividindo-se em: tratamento, prevenção e detecção.<sup>3</sup> A formação foi dada pelo delegado da Hedrin<sup>®</sup> na Farmácia que, numa apresentação expositiva, mostrou os produtos comercializados pela marca, para demonstrando e ensinando o seu funcionamento. Também assisti a outras formações do mesmo género, por exemplo da marca Ownat<sup>®</sup>.

Ainda neste âmbito, tive ocasião de assistir à formação dada pela Fresubin<sup>®</sup>, em local público. Esta é uma marca de suplementos alimentares para doentes em situações nutricionais especiais e doentes desnutridos devido a alguma patologia. Falamos de doentes oncológicos, insuficientes renais, diabéticos, com alguma intolerância alimentar, alguma alergia, etc... Para cada patologia a marca apresenta uma gama de produtos com uma constituição adaptada a cada caso específico. A formação foi dada em parceria com a Ordem dos Farmacêuticos.

Também pude presenciar outra relevante formação, neste caso na Plural, sobre a COVID-19.

Penso que todas estas formações tiveram um contributo positivo no estágio, pois permitiram ampliar conhecimentos e abordar temáticas que no curso não tivemos oportunidade de aprender tão aprofundadamente e melhorou as minhas competências no atendimento, permitindo-me fazer um melhor e mais diferenciado aconselhamento.

### Capacidade de mudança

Durante o período de estágio, aconteceram vários episódios que alteraram o dia-a-dia da farmácia e inclusivamente as próprias vendas. Falo da possibilidade de fecho de uma loja de produtos para ortopedia, que influenciou direta e indiretamente o funcionamento da farmácia, implicando uma alteração no quotidiano e da procura da farmácia.

A alteração levou a uma maior procura de dispositivos médicos. Assim, implementou-se um plano de ação que implicava destacar esses produtos e uma aprendizagem e formação do pessoal da farmácia, através de palestras e estudo.

Com esta alteração demonstrou-se uma grande capacidade de mudança e reação à novidade, permitindo melhorar as vendas, o atendimento e os conhecimentos.

Com proveito próprio, tais fechos e aberturas, contribuíram para que se aprendesse mais e a desenvolver capacidades para encontrar novas soluções (“desenrasque”), aproveitando os acontecimentos positivamente. Eu própria, em quanto futura farmacêutica, percebi que a farmácia não é um conceito estanque e que precisava de se adaptar às mudanças e aos novos

tempos. Ocorrendo que, não só a farmácia se transformou, mas eu própria também, adquirindo novos conhecimentos.

### Produtos de uso Veterinário

A farmácia situa-se num bairro habitacional de Coimbra. Muitas das pessoas que viviam no bairro, tinham um animal de estimação (sobretudo gatos e cães) e procuram muito a farmácia para adquirir produtos e medicamentos para os seus animais. Assim, há uma grande variedade de produtos de uso veterinário e esta área é muito desenvolvida pelos profissionais da farmácia.

O medicamento veterinário é toda a substância ou associação de substâncias, indicada como contendo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, que possa ser empregada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a consertar, colmatar ou modificar funções fisiológicas.<sup>4,5,6</sup>

Para além das doenças do animal, podem existir outros motivos para os donos se dirigirem a farmácia, como por exemplo desparasitantes, tratamento de otites e métodos contraceptivos.

Os farmacêuticos para conseguirem corresponder às necessidades e desejos expressos pelos utentes, têm que estar bem informados sobre os produtos existentes no mercado, ter conhecimentos suficientes para aconselhar e poder realizar um atendimento correto e assertivo.

Na Farmácia Monte Formoso, como se tem dito, destaca-se a formação dos profissionais. Neste âmbito realizou-se uma ação ministrada pelo delegado da Ownat<sup>®</sup>. Esta marca de rações para cães e gatos tem uma grande variedade de tamanhos e sabores, sob a máxima de uma alimentação natural para o animal de estimação.<sup>7</sup>

Com esta aposta da farmácia, consegui aprofundar os meus conhecimentos sobre os PUV, que é uma temática não muito aprofundada no MICF. Tal permitiu diferenciar-me enquanto farmacêutica.

### Aptidões desenvolvidas

Durante a realização de todo o estágio, fui desenvolvendo várias competências, enriquecedoras e importantes para um farmacêutico comunitário.

Aprendi a fazer atendimentos ponderados e corretos, uma das tarefas preponderantes numa farmácia. Consegui desenvolver consideráveis aptidões, destaco, por exemplo, o lidar com a pressão e a boa comunicação com os utentes, numa perspetiva de prestar ajuda e

explicitando as informações necessárias. A evolução das características anteriores, contribuíram para próprio aperfeiçoamento profissional. Pode-se observar um pouco do que o que aprendi pelos casos clínicos analisados em anexo (Anexo 2 - Casos-clínicos).

Para além da aprendizagem das atividades ditas “mais normais” no quotidiano de um farmacêutico, realizei outras tarefas que contribuíram para a aquisição de novos saberes e para o meu progresso enquanto profissional, sobretudo na perspetiva de um desempenho multifuncional.

Este melhoramento de aptidões foi possível graças às atividades realizadas durante o estágio, referidas em pontos anteriores, às formações que tive oportunidade de frequentar e aos muitos conhecimentos facultados pelos farmacêuticos que trabalham na farmácia.

## **2.2 Fraquezas**

### Espaço físico da farmácia

A Farmácia Monte Formoso é uma farmácia pequena, apenas com três balcões de atendimento. O seu espaço é reduzido, especialmente na parte do armazém e no sítio de receção de encomendas, o dito “*BackOffice*”. Este espaço reduzido tornava a circulação um pouco caótica, especialmente nas horas de maior afluência. Notou-se esta fraqueza nomeadamente no surto de COVID-19.

Na zona de atendimento ao público o espaço é mais amplo, havendo inclusive lugar para uma área infantil. Contudo, o número de góndolas e o espaço de arrumação é um pouco escasso, não havendo muitos locais para colocar todos os produtos pretendidos.

### Dermocosmética e Ortopedia

Como os produtos de uso veterinário saíam muito, havia um maior número destes produtos, assim como de formações, conducentes a novas aprendizagens. Existiam gamas de produtos que não saíam tanto e, por isso, estava-lhes associado um menor foco, é o caso da Dermocosmética e Ortopedia.

Em Dermocosmética define-se cosmético como qualquer substância ou mistura designada para ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, com a objetivo exclusivo ou principal de a limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais.<sup>8</sup>

A Ortopedia é a uma especialidade médica e cirúrgica que trata as doenças do aparelho locomotor, tais como lesões de todo o esqueleto (com exceção da cabeça) especialmente ósseas, ligamentos, dos tendões, dos músculos e dos nervos periféricos.<sup>9</sup> As ortóteses são

dispositivos aplicados externamente ao segmento corpóreo, com a finalidade de oferecer uma melhoria funcional aos pacientes, que mostram algum tipo de disfunção ou necessidade de suporte.

Devido ao poder socioeconómico e faixa etária dos utentes que frequentavam a farmácia, estes produtos não tinham muita saída (especialmente os de Dermocosmética). Como consequência, estes produtos não eram tão realçados, não havendo tantas formações e, por isso, não atualizei de igual modo os meus conhecimentos sobre aquelas temáticas, completando as matérias lecionadas no MICF.

### Passagem do nome DCI para o comercial

Durante o curso de MICF, a terminologia usada para os fármacos era a Denominação Comum Internacional (DCI) ou o Princípio Ativo (PA).

Não digo que esteja incorreto, pelo contrário, é essencial um farmacêutico saber os medicamentos por DCI, facilitando a aprendizagem, mas quando chegamos à farmácia a realidade é completamente diferente.

Na farmácia a maioria das pessoas pede a sua medicação pelo nome comercial. Este facto é uma dificuldade, especialmente no início, ainda mais quando a maioria das pessoas não sabia o nome do PA do medicamento, desconhecimento provavelmente associado à faixa etária dos utentes.

Esta foi com certeza uma das minhas maiores dificuldades, sentidas no estágio. Por exemplo, a metformina é um antidiabético de primeira linha para o doente obeso e recomendada como tratamento inicial em todos os doentes. Pode aparecer em associação com uma sulfonilureia, pioglitazona, um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) ou acarbose, se o controlo metabólico não for satisfatório em monoterapia.<sup>10</sup> Só deste medicamento existe várias marcas, sem falar dos medicamentos genéricos (MG) advindo daí algumas dificuldades iniciais.

### Medicamentos esgotados

Na realização do estágio, deparava-me, algumas vezes, com medicamentos esgotados. Os utentes chegavam à farmácia e pediam, de tempos a tempos, medicamentos esgotados. Quando o caso só se aplicava a uma marca de genéricos possíveis, era fácil de solucionar, dando outro genérico do medicamento. Porém, certos medicamentos, com poucos ou nenhum genérico, encontravam-se também esgotados. As situações anteriores são difíceis e

criam dificuldades, sobretudo porque o medicamento esgotado implica a descontinuação da terapêutica, colocando em risco o doente.

Um exemplo de uma situação semelhante à descrita, verificou-se quando uma senhora contactou a farmácia, por telefone, para perguntar se tínhamos diazepam retal, para a sua filha bebé, pois a menina estava constantemente a fazer convulsões (descrição da situação em: Anexo 2, Caso-clínico 1).

Os medicamentos esgotados constituem então uma fraqueza pois não conseguíamos satisfazer as necessidades dos doentes, nem arranjar soluções, por muito que tentássemos.

## **2.3 Oportunidades**

### COVID-19

COVID-19 é o nome atribuído pela OMS à doença produzida pelo novo coronavírus SARS-COV-2, que pode provocar infeção respiratória grave, como a pneumonia. Este vírus foi identificado pela primeira vez em humanos, no final de 2019, na cidade chinesa de Wuhan, província de Hubei.<sup>11</sup>

Esta infeção viral foi considerada uma pandemia, pela OMS no dia 11 de março de 2020. O primeiro caso em Portugal foi identificado a 2 de março de 2020.<sup>11</sup>

Como combate à COVID-19, Portugal adotou várias medidas de prevenção à pandemia, declarando estado de emergência nacional no dia 18 de março de 2020.

Primeiro foram feitas vários conjuntos de formações para atualizar os farmacêuticos e ajudá-los a responder melhor às necessidades dos utentes, para esclarecer dúvidas e saber atuar na situação decorrente. De seguida, foram implementados aconselhamentos e intervenções na população, fomentando hábitos de higiene (lavar frequente e corretamente as mãos), promoção do distanciamento social, aconselhar ao melhoramento do sistema imunitário e hábitos de etiqueta respiratória. Também foram adotadas regras de circulação dentro da farmácia, para concretizar mais facilmente o distanciamento social, sendo imposto um número máximo de pessoas no interior da farmácia. Foi também necessário adaptar uma sala para isolamento, na eventualidade de deteção de caso suspeito de COVID-19 na farmácia.

O trabalho nas referidas condições, preparou-me e ensinou-me a ser um profissional de saúde mais apto para atuar em situações de pandemia. Os estagiários de Ciência Farmacêuticas 2020, albergam na sua bagagem procedimentos e conhecimentos sobre como lidar com doenças infecciosas, sobretudo no âmbito da proteção e prevenção, a nível coletivo e individual.

## Matérias lecionadas em MICF

No curso de MICF são lecionadas várias cadeiras com conteúdos e informações importantes para formação de um farmacêutico comunitário que se revelaram importantes para o estágio. Saliento as Farmacologias, Farmácia Clínica, Farmacoterapia, Fitoterapia, Indicação Farmacêutica e a disciplina opcional, Gestão e Informação à Saúde. Todas estas disciplinas forneceram-me conhecimentos, saberes e informações que apliquei nas diversas tarefas realizadas na farmácia.

## Localização da farmácia

Como já referido, mais que uma vez, a farmácia onde realizei o meu estágio localiza-se no bairro Monte Formoso. Muitos habitantes do local frequentam regularmente a farmácia, permitindo a existência de “fichas” de acompanhamento de utentes, conseguindo-se, assim, um melhor acompanhamento e cuidado de cada pessoa.

Perto da farmácia, existem vários locais que originam certo género de clientes, que procuram medicação específica para determinadas áreas, por exemplo: a existência de uma creche faz com que muitas pessoas venham à procura de produtos “bebé/mamã”; a localização próxima de clínica de fertilidade e a referência da Farmácia Monte Formoso (FMF) aos seus utentes; a presença de uma loja de produtos para ortopedia. Os vários espaços referidos contribuem para uma maior quantidade de produtos ligados às temáticas correspondentes e a um maior conhecimento e diferenciação enquanto atendimento farmacêutico.

## Interação farmacêutico-utente

O estágio em FC permite ao aluno desenvolver, melhorar e trabalhar a relação farmacêutico-utente. Esta interação deve ser sempre baseada na confiança e profissionalismo, conseguindo-se que o utente se sinta bem e que tenha em estima o farmacêutico, vendo-o como um profissional de saúde capaz de ajudar a resolver os seus problemas. Normalmente a criação desta ligação é um pouco difícil, especialmente com os mais idosos e com pessoas um pouco mais intransigentes.

A relação com a pessoa que se desloca à farmácia constitui uma das facetas mais relevantes e significativas do trabalho do farmacêutico. Esta foi uma das razões que me levou a gostar tanto do estágio. Refira-se que a maioria dos frequentadores desta farmácia, são pessoas muito simpáticas e prestativas, acatando e aceitando conselho, recorrendo muitas vezes ao farmacêutico como primeiro contacto na saúde, valorizando-o enquanto profissional de saúde.

### Serviços prestados pela Farmácia

Além da venda e aconselhamentos farmacêuticos de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), a farmácia realizava outros serviços aos utentes, procurando satisfazer as necessidades da população e melhorar as suas condições de saúde.

Como já referido, eram feitas medições da pressão arterial (PA) e de parâmetros bioquímicos, mas também eram administradas vacinas e outros medicamentos injetáveis.

Na farmácia eram fornecidas consultas de Podologia e Nutrição, por profissionais qualificados nas respetivas áreas, possibilitando a interação com outros profissionais. Esta valência proporcionou-me uma troca de noções com diversas áreas, contribuindo para as aprendizagens complementares.

Os serviços acima citados dinamizavam a farmácia, esta não é só um espaço de venda de medicamentos, mas sim, um local integrado dedicado à saúde dos doentes.

### Ostomia

A ostomia refere-se a uma intervenção cirúrgica que cria uma abertura artificial, chamada estoma, no corpo. Consoante a zona onde é feito o estoma, assume nomes diferentes e pode ter diferentes objetivos. Em qualquer um dos casos, requer alguns cuidados específicos, nomeadamente a utilização de dispositivos próprios no dia-a-dia.<sup>13</sup>

Em 2016 e 2017 foram publicados normativos legislativos (Portaria n.º. 284/2016 e n.º. Portaria 927F/2017), enunciando que as farmácias passavam a ser o único local de venda destes dispositivos médicos e com participação a 100%, aumentando a sua procura.

O aumento da procura dos objetos para ostomia conduziu a que a farmácia aumentasse o stock relacionado com esta temática, assim como adquirir e aprimorar mais conhecimentos sobre ostomia através de formações e informações bibliográficas.

Devido a esta alteração complementei conhecimentos relacionados com ostomia, considerando este aspeto uma mais-valia, pois é um tema pouco focado no MICEF.

## **2.4 Ameaças**

### COVID-19

Devido ao surto pandémico provocado pelo do COVID-19 foi declarado o estado de emergência, de março até final de abril, assim o meu estágio esteve suspenso nesse período de tempo.

Considero que o impedimento de ir para a farmácia foi uma ameaça, pois causou uma quebra na minha aprendizagem. Só pude voltar ao estágio na segunda semana de maio, estando quase dois meses fora. Esta paragem levou a que tivesse de reaprender algumas práticas, por exemplo, a minha destreza em mexer no *Sifarma2000*<sup>®</sup> tinha diminuído.

### Aliteracia em saúde

A farmácia Monte Formoso encontra-se situada num bairro habitacional de Coimbra, como já referido. Infelizmente a maioria das pessoas que vivem no bairro e frequentam a farmácia possuíam pouca escolaridade.

Ligada a esta falta de estudos vem a falta de conhecimentos a nível da saúde, dificultando muito a tarefa do farmacêutico. Esta aliteracia refletia-se muito quando, várias vezes, o utente já chegava com ideias pré-definidas sobre um produto ou certo assunto, não acreditando na palavra do farmacêutico e acreditando em mitos e ideias transmitidas popularmente e sem base científica.

Um exemplo desta aliteracia é a desacreditação do medicamento genérico por muitas pessoas, afirmando que não “tinham efeito” e que era só uma estratégia da Indústria farmacêutica para ganhar dinheiro.

### Poder socioeconómico

A maior parte da população do Monte Formoso possuía um fraco poder económico, algumas das pessoas chegavam a passar dificuldades. O fraco poder económico e a aliteracia em saúde, estão intimamente relacionados um com o outro e afetavam diretamente o papel e o atendimento do farmacêutico.

Havia certos utentes que acabavam por não levar, ou não aviar, a receita toda, por falta de dinheiro, isto punha em causa o tratamento e a saúde da pessoa em causa.

Estes problemas económicos dificultavam muito a tarefa do farmacêutico e o bom atendimento, com o objetivo máximo da saúde e bem-estar do utente, considero, por isso, uma ameaça.

### III. Conclusão

Chegado ao fim do meu estágio curricular em Farmácia comunitária, revejo na minha mente todos os momentos, positivos e negativos que vivi, deduzindo que não poderia estar mais grata pelo estágio realizado na farmácia Monte Formoso.

Concluo que a minha passagem pela Farmácia Monte Formoso foi das experiências mais enriquecedoras e positivas que tive durante este longo período de aprendizagem que constitui este curso. Aprimorei muitos conhecimentos e aprendi novos, desenvolvi imenso as minhas competências profissionais e também pessoais, pois os contactos humanos foram muito estimulantes.

Considero que este estágio foi muito positivo e relevante para a formação, porque além das questões relacionadas com o atendimento a utentes tive a oportunidade de desenvolver conhecimentos técnicos, como por exemplo, a receção de medicamento, gestão de stocks, dispensa individualizada de medicamentos e de gestão.

Com o decorrer do estágio descobri uma visão da farmácia comunitária que me fascinou, que me fez sentir completa enquanto profissional de saúde e ser humano, embora considere que ainda terei que aprimorar algumas competências. A sensação de conseguir “ajudar o outro” fez-me muito feliz enquanto pessoa e profissional.

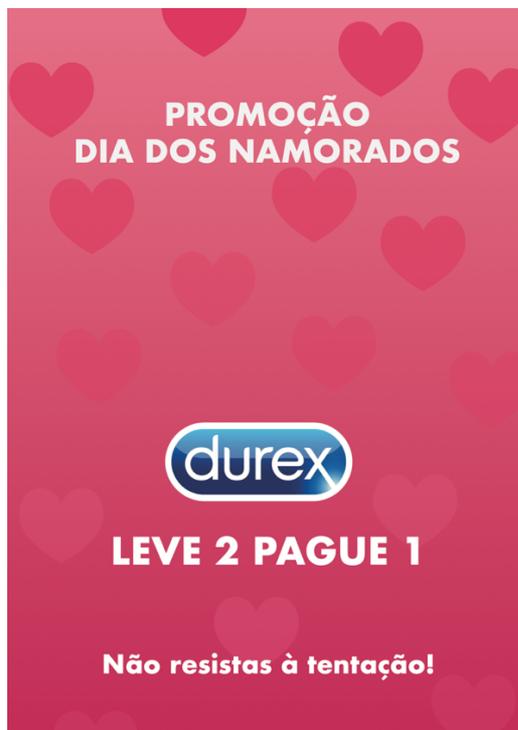
Agradeço ao Dr. Gilberto Gaio, à Dra. Sara Pedro (minha orientadora), à Dra. Ivone, Dr. Flávio e Dona Mara por me ensinarem, e por contribuírem para que um dia me orgulhe de me poder intitular Farmacêutica.

## IV. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Ordem dos Farmacêuticos: Farmácia Comunitária** [Consult. 25 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/>
2. BASTOS, Ercília - **Portal Gestão: O que é a filosofia Kaizen?** (2014). [Consult. 8 jul. 2020]. Disponível em <https://www.portal-gestao.com/artigos/7576-o-que-e-a-filosofia-kaizen.html>
3. **Hedrin** - (2020) [Consult. 8 jul. 2020]. Disponível em <https://www.hedrin.co.uk/>
4. DIRECÇÃO-GERAL DE VETERINÁRIA - **Produtos de uso veterinário** (2009) [Consult. 8 jul. 2020]. Disponível em: <http://srvbamid.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=17243&cboui=17243>
5. DIRECÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA - **MedVet** [Consult. 14 abr. 2020]. Disponível em: <http://medvet.dgav.pt/>
6. HOSPITAL DOS ANIMAIS - **Seguro de Saúde para Animais** [Consult. 14 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.hospitaldosanimais.com/seguro-de-saude>
7. OWNAT - **OWNAT: alimentação de verdade** (2018). [Consult. 8 jul. 2020]. Disponível em: <https://www.ownat.com/pt-pt/>
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE, *Diário da República* n.º 229/2011, Série I de 2011-11-29.
9. CUF - **Ortopedia | CUF** [Consult. 19 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/especialidades/ortopedia>
10. INFARMED - **Prontuário Terapêutico online** [Consult. 19 abr. 2020]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
11. SISTEMA NACIONAL DE SAÚDE - **COVID-19 | SNS24** (2020) [Consult. 24 abr. 2020]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/>
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO COVID-19 Dashboard** (2020) [Consult. 24 abr. 2020]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
13. FARMACIAS PORTUGUESAS - **Ostomia na sua Farmácia | Farmácias Portuguesas** [Consult. 1 jun. 2020]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/ostomia-na-sua-farmacia.html>

## V. Anexos

### Anexo I - Cartaz



### Anexo 2 - Casos-clínicos

#### Caso-clínico I

Uma senhora ligou para a farmácia a perguntar se tínhamos diazepam retal (sendo que ela tinha receita médica). Este medicamento estaria esgotado em varias farmácias e a senhora precisava dele pois a sua bebe estava constantemente a fazer convulsões.

Infelizmente não tínhamos em stock o referido medicamento e também se encontrava esgotado

O diazepam é uma benzodiazepina pertencente a classe dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. O psicofármaco está indicado para ansiedade, relaxante muscular e anticonvulsivante.<sup>10</sup> A senhora encontrava-se muito preocupada, referindo que já tinha ligado a várias farmácias e que nenhuma tinha o medicamento em stock, nem conseguia encomendar. Para tentar ajudar a senhora informámos que caso a criança começasse a ter outra convulsão para a levar imediatamente às urgências.

Enquanto profissionais de saúde o nosso objetivo foi acalmar a utente, referir que infelizmente o diazepam retal estava esgotado, explicando o motivo para tal acontecer, e por último, informar devidamente sobre como a senhora deveria proceder em caso da bebé começasse uma nova convulsão.

## Caso-clínico 2

Uma senhora, por volta dos 50 anos, veio à farmácia queixando-se com comichão num olho, apresentando uma ligeira vermelhidão.

Em diálogo com a utente, coloquei-lhe algumas questões, nomeadamente se sentia ardor nos olhos, respondendo que sim. Embora tenha observado a inexistência de secreções, questionei se não tinha tido remelas, sendo a resposta negativa, por último perguntei se sentia o olho seco, sendo a resposta afirmativa.

Com base nestas informações, coloquei a hipótese de a senhora ter o olho seco ou alguma alergia ocular.

Recomendei então a aplicação de um colírio, comercializado na farmácia, Optrex®. Indicado para olhos com comichão, que ajudava a hidratar o olho, reduzindo a sensação de ardor e diminuindo a comichão. Por último, informei que aplicasse no olho afetado mais que uma vez por dia.

Alertei para o caso de aparecer no outro olho a comichão, que poderia também aplicar em ambos os olhos.

Chamei a atenção para o facto de se aparecer remelas, poder ser já uma conjuntivite bacteriana. Nesse caso, deveria contactar o médico pois poderia necessitar de outro tipo de medicação, já sujeita a receita médica.

## Caso-clínico 3

Uma Senhora, por volta dos 40 anos de idade, chegou à farmácia com uma ligadura à volta da mão, dizendo que se tinha cortado no dia anterior e que queria “algo” que a ajudasse a cicatrizar a ferida e referindo que não queria ir as urgências levar pontos.

A senhora removeu a ligadura para me mostrar o corte. Reparei que era um corte profundo, entre os dedos das mãos. Dava a impressão que a senhora estava com dificuldades em mexer a mão, parecendo quase imóvel. Contudo, o corte estava com bom aspeto, limpo e sem aparência de infeção.

Após a observação, perguntei à utente onde se tinha cortado, a senhora respondeu que tinha sido num copo e que depois limpou bem e aplicou uma ligadura. Questionei se conseguia movimentar bem a mão e se as dores eram suportáveis, tendo-me dito que não tinha forçado muito o movimento na mão para não abrir mais o corte.

Acabei por vender e recomendar o Betadine® pomada para ajudar na cicatrização, mas informei que, dado o lugar do corte e a sua profundidade, o melhor e o correto era dirigir-se às urgências, porque poderia ser necessário levar pontos. Realizei esse aconselhamento pois,

para além de difícil cicatrização, a mão é uma zona com muitos nervos, que poderiam ter ficado danificados com o corte.

#### Caso-clínico 4

Chegou à farmácia uma senhora, por volta dos 30 anos, queixando-se de uma ardor e comichão na zona da vagina.

Comecei a fazer algumas perguntas, mas imediatamente notei que a senhora se estava a sentir um pouco incomodada por falar de um assunto delicado no meio da farmácia, por isso encaminhei-a para o gabinete da farmácia.

Já num sítio mais privado, perguntei à senhora se o ardor e a comichão eram constantes, respondeu que não, só de vez em quando. Questionei também se na zona em causa apresentava algumas borbulhas, respondendo negativamente. A senhora também referiu que durante a relação sexual o ardor não passava.

Dada as informações da utente, recomendei fazer uma lavagem da vagina regular com uma solução de lavagem íntima, o Saugella® para ajudar a repor o pH vaginal. Para além da solução recomendei a aplicação de clotrimazol creme vaginal 10mg, para aplicação externa e interna, com o auxílio do aplicador, ao deitar durante 7 dias.

Por fim, aconselhei se ao fim de uma semana não apresentasse melhorias, contactasse o médico.

# Parte III

Monografia

“Psoríase: Perspetivas futuras com um olhar no passado”

Sob a orientação da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras.

## Lista de Siglas e Acrónimos

**ADA** - Adalimumab

**AINEs** - Anti-inflamatórios não esteroides

**AP** - Artrite Psoriática

**Cal/BD** - combinação fixa de calcipotriol e dipropionato betametasona

**Cm** - Centímetro

**CNVs** - Variações no número de cópias

**CpG** - Silenciamento e metilação da citosina e guanina

**CsA** - Ciclosporina A

**DCs** - Células dendríticas

**DLQI** - Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia

**ETA** - Etanercept

**F1** - Primeiro/os filho/os

**F2** - Segundo/os filho/os

**FT** - Fototerapia

**HIV** - Vírus da Imunodeficiência Humana

**HLAs** - Antígenos leucocitários humanos

**IFB** - Infliximab

**IFN- $\alpha$**  - Interferão-alfa

**IFN- $\gamma$**  - Interferão-Gama

**LFA-I** - Antígeno I associado à função dos linfócitos

**lncRNA** - RNA longo não codificante

**MB** - Medicamentos biológicos

**MHC** - Complexo de histocompatibilidade

**miRNA** - MicroRNA

**MTX** - Metotrexato

**PASI** - Índice da Gravidade da Psoríase por Área

**PTP** - Psoríase Tipo Placa

**PUVA** - Combinação de psoralenos e radiação UVA

**SEC** - Secucinumab

**SM** - Síndrome Metabólica

**SNPs** - Nucleótidos polimórficos

**TP** - Tratamentos tópicos

**UST** - Ustecinumab

## Resumo

A Psoríase é uma doença inflamatória cutânea, crônica, benigna e imunomediada. Existem várias formas de Psoríase, sendo a mais comum e a focada nesta monografia a chamada Psoríase Tipo Placa (PTP). Caracterizada pelo aparecimento de placas vermelhas bem demarcadas e com superfícies elevadas brancas, apelidadas de crostas.

A patogênese da doença, ainda não totalmente compreendida, é um fenômeno complexo que envolve não só os queratinócitos, mas também células inflamatórias e células pertencentes à imunidade adaptativa e inata.

Na atualidade, estudos indicam a existência de uma predisposição genética relacionada com o aparecimento da PTP. Contudo, a ausência de doença nas gerações seguintes sugere que outros fatores, como exposição à luz solar, estejam implicados no desenvolvimento desta patologia

A PTP é uma patologia benigna, mas com várias doenças associadas e complicações, que contribuem para a diminuição da qualidade de vida do doente e para a necessidade de instituição de um esquema terapêutico eficaz.

Para avaliar o grau de Psoríase e selecionar a terapêutica mais adequada para cada caso, calcula-se o Índice da Gravidade da Psoríase por Área e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia.

As terapêuticas existentes até ao momento para a Psoríase são apenas terapias supressoras, na medida em que ainda não existe uma cura para a doença. Nestas terapêuticas encontram-se fármacos tópicos, fototerapia, agentes orais sistêmicos e medicamentos biológicos (MB).

Contudo, os tratamentos atuais e mais utilizados apresentam alguns inconvenientes. Considerando-se essas desvantagens e aliando-se o facto de se saber cada vez mais sobre a patogênese da doença, têm sido desenvolvidos mais estudos sobre a terapêutica a instituir e novos fármacos a utilizar. No âmbito das inovações no tratamento da Psoríase destaca-se os MB que recentemente entraram no mercado e os que se encontram na fase final de desenvolvimento, os biossimilares e alterações nas formulações tópicas com o intuito de melhorar a eficácia terapêutica.

A presente monografia pretende realizar uma caracterização da Psoríase, colocando em confronto as abordagens terapêuticas tradicionais e as inovações farmacológicas desenvolvidas nos últimos anos.

**Palavras-chave:** Psoríase; Psoríase Tipo Placa; genética; patogênese; índice PASI; terapêutica tópica; fototerapia; medicamentos biológicos; combinação da terapia.

## Abstract

Psoriasis is a chronic, benign and immune-mediated skin inflammation. Among the several forms of Psoriasis, the most common and the one focused on this monograph is the so-called Plaque Psoriasis (PP), characterized by the appearance of well-defined red plaques with raised white surfaces, called crusts.

The pathogenesis of the disease, not yet fully understood, is a complex phenomenon that involves not only keratinocytes, but also inflammatory cells and cells belonging to adaptive and innate immunity.

Currently, studies indicate the existence of a genetic predisposition related to the onset of PP. However, the absence of disease in subsequent generations suggests that other factors, such as the exposure to sunlight, are implicated in the development of this pathology.

Despite being a benign pathology, PP has several associated diseases and complications, which contribute to the decrease in patient's quality of life and lead to the need to establish an effective therapeutic regimen.

The Psoriasis Severity Index by Area and the Dermatology Quality of Life Index are tools used to assess the degree of Psoriasis and select the most appropriate therapy for each case.

The so far available therapies for Psoriasis are only suppressive therapies, as there is still no cure for this disease. These therapies include topical drugs, phototherapy, systemic oral agents and biological drugs (BD).

However, current and most widely used treatments present some drawbacks. Considering these disadvantages and combining the fact that more is known about the pathogenesis of the disease, many studies have been developed on the therapeutics to be instituted as well as research into new drugs. In the context of innovations in the treatment of Psoriasis we highlight the BD that have recently entered the market and those that are in the final phase of development, the biosimilars and changes in topical formulations in order to improve therapeutic efficacy.

This monograph aims to characterize Psoriasis, confronting traditional therapeutic approaches and pharmacological innovations developed in recent years.

**Keywords:** Psoriasis; Plaque Psoriasis; Genetics; Pathogenesis; PASI index; Topical therapy; Phototherapy; Biological Drugs; Combination of therapy.

## I. Introdução

Há mais de 2000 anos atrás, Hipócrates usou os termos “psora” e “lepra” para descrever condições que podem ser reconhecidas, na atualidade, como Psoríase. Posteriormente, Celso descreveu uma forma de impetigo que foi estudada e identificada por Robert Willan (1757-1812) como sendo Psoríase. Willan separou duas doenças como entidades psoriasiformes, uma “lepra discóide Graecorum” e uma “psora leprosa” confluyente policíclica, que mais tarde foi chamada de Psoríase. Em 1841, o dermatologista Ferdinand von Hebra (1816-1880) mostrou inequivocamente que a “lepra Graecorum” e a “psora leprosa” eram uma única doença o que inicialmente provocou, alguma confusão devido às diferenças no tamanho, distribuição, crescimento e evolução das lesões.<sup>1</sup>

Psoríase é uma doença da pele benigna, inflamatória crônica e imunomediada com uma base genética conhecida e influenciada por fatores ambientais.<sup>1,2</sup>

Como já referido anteriormente, a Psoríase é uma doença cutânea crônica que afeta sensivelmente 2% da população. Caracterizada pela inflamação da pele, hiperplasia epidérmica e associada ao aumento do risco de artrite, da morbidade cardiovascular e de desafios psicossociais. Pode desenvolver-se em qualquer idade, mas foram identificados dois picos em duas faixas etárias a quando início da doença: o primeiro entre os 20 e 30 anos e o segundo entre os 50 e 60 anos. A maior parte dos casos manifestam-se clinicamente por placas eritematosas bem demarcadas, cobertas por crostas branco-prateadas, aparecendo preferencialmente nas superfícies extensoras das extremidades: couro cabeludo, área sacral e umbigo.<sup>3</sup>

Inicialmente a Psoríase era vista como uma doença causada pela disfunção dos queratinócitos. Atualmente, a Psoríase é reconhecida como um distúrbio complexo do sistema imune que envolve uma resposta da interação da imunidade inata e da imunidade adaptativa.<sup>4</sup> Esta mudança de paradigma deveu-se, especialmente, quando se começou a utilizar, com bons resultados, ciclosporina para o tratamento da Psoríase.<sup>5</sup>

A predisposição genética da Psoríase é bastante visível devido a incidências mais altas na geração F1 (primeiro/os filho/os) e F2 (segundo/os filho/os) de pacientes com Psoríase relativamente à população em geral e altas taxas de concordância de Psoríase entre gémeos monozigóticos (20-73%) e gémeos dizigóticos (12-30%) com estimativas hereditárias entre 66% e 90%. No entanto, a ausência de 100% de concordância em gémeos monozigóticos e a inexistência de uma herança clara, sugere uma etiologia multifatorial, que implica o papel dos fatores ambientais/externos no desenvolvimento da doença.<sup>6</sup>

O início da doença e a sua severidade são fortemente influenciados pela idade e pela genética do paciente, podendo esta patologia ser provocada por uma variedade de fatores: lesão física na pele, fármacos de administração sistémica, infeções e *stress*. É realçado (em muitos estudos), que a causa da Psoríase continua desconhecida.<sup>7</sup>

Doentes com Psoríase apresentam, na maioria dos casos, doença leve ou leve a moderada. Nestes casos, a fototerapia (FT) ou os tratamentos tópicos (TP) são os esquemas terapêuticos mais usados. Em particular, as diretrizes atuais para o tratamento de primeira linha da Psoríase recomendam o uso tópico de análogos de vitamina D e corticosteróides, isolados ou numa combinação fixa. Para as lesões moderadas a graves da Psoríase utilizam-se terapêuticas sistémicas, isoladas ou em combinação com a fototerapia e tratamentos tópicos.<sup>8</sup>

Os agentes sistémicos tradicionais da Psoríase incluem, metotrexato, ciclosporina e acitretina. Estes agentes apresentam a vantagem de serem administrados oralmente e são relativamente baratos. Contudo, eles não são eficazes em todos os pacientes e, portanto, podem necessitar de ser associados a fármacos tópicos para atingir os objetivos do tratamento.<sup>8</sup>

Muitos estudos e pesquisas têm sido feitos para o avanço da terapêutica da Psoríase, levando à descoberta de novos esquemas terapêuticos e novos fármacos. No âmbito destas descobertas encontram-se novas moléculas para a terapia sistémica, medicamentos biológicos (MB)<sup>9</sup> e novas formulações de fármacos.<sup>8</sup>

Os MB aprovados incluem os agentes anti-TNF adalimumab, etanercept e infliximab; o anti-IL-12/23 anticorpo ustekinumab; e o agente anti-IL-17 secukinumab. No entanto, os fármacos biológicos são muito mais dispendiosos e contraindicados para pacientes com infeções crónicas, como por exemplo: hepatite B e C; Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e tuberculose, doenças autoimunes e tumores. Além disso, os MB necessitam de ser injetados ou administrados por infusão, estando assim associados a um desconforto acrescido para os pacientes.<sup>8</sup>

Esta monografia pretende realizar uma abordagem às terapêuticas existentes para a Psoríase, tanto as tradicionais como as mais recentes. Inicialmente será feita uma breve resenha histórica à patologia, explicitando a sua imunopatologia, características clínicas e a forma como a Psoríase afeta os doentes. Numa segunda parte será abordada a terapêutica atualmente instituída, referindo as suas vantagens e desvantagens. Finalmente, serão focadas novas terapias em estudo ou descobertas recentes, assim como a principal razão que leva o paciente a abandonar a terapêutica tradicional e optar por um tratamento “inovador”.

## II. Tipos de Psoríase: Psoríase Tipo Placa

Mundialmente, existem diversas variantes de Psoríase, entre as quais se destaca: a Pustular; variantes Guttate; inversa e a Tipo placa; como podemos observar na Tabela I. Esta monografia foca particularmente a forma mais comum: Psoríase tipo placa (PTP).<sup>10 9</sup>

**Tabela I.** Caraterísticas dos vários tipos de Psoríase. (Adaptado de <sup>9</sup>)

<b>Psoríase</b>	<b>Caraterísticas</b>
Psoríase Tipo Placa (PTP) ou vulgar	Cerca de 90 % dos doentes apresenta PTP.
Guttate Psoríase ou eruptiva	Variante com início agudo de placas pequenas e eritematosas. Geralmente afeta crianças e adolescentes, é frequentemente desencadeada por infeções estreptocócicas das amígdalas. Cerca de 1/3 dos pacientes poderão desenvolver PTP em adulto.
Psoríase Inversa ou flexural	Surge em áreas intertriginosas. Caraterizada por placas eritematosas, levemente erosivas.
Psoríase Pustular	Carateriza-se pelo aparecimento de múltiplas pústulas estéreis coalescentes. Localizada ou generalizada pelo corpo. Dois tipos fenótipos diferentes: Psoríase pustulosa palmoplantar e ecrodermetite contínua de Hallopeau.

A PTP representa uma lesão clássica de Psoríase, sendo observado uma placa vermelha bem demarcada e com uma superfície elevada branca e escamosa (crosta), como é possível observar na Figura I, podendo-se igualmente observar algumas caraterísticas das restantes variantes mencionadas.<sup>7</sup>



**Figura 1.** Diversas variantes da Psoríase. (Adaptado de<sup>11,12</sup>)

## 2.1 Imunopatologia e etiologia

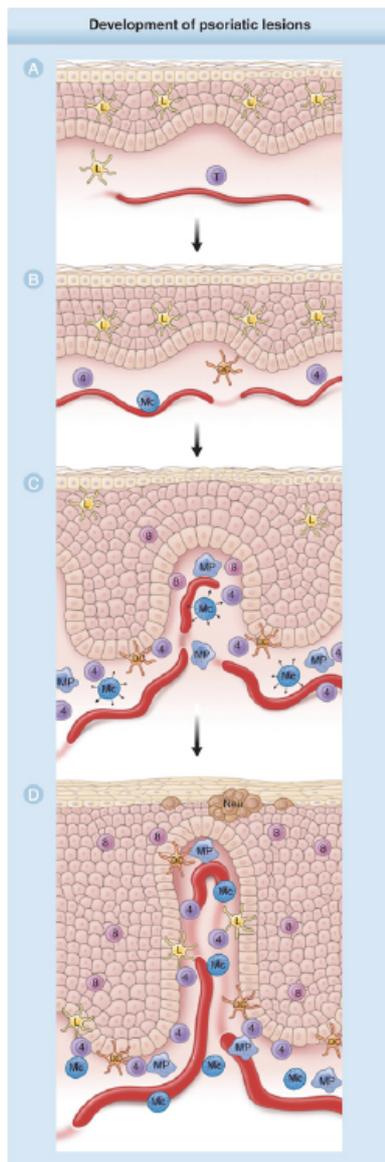
Existem duas fases identificadas na patogénese da Psoríase: o início do desenvolvimento da doença e a manutenção da patologia.<sup>3</sup>

No aparecimento de uma lesão psoriática, acontecem bastantes eventos celulares, como se pode observar na Figura 2. A aparência anormal da pele de um doente com Psoríase está associada a varias alterações morfológicas e bioquímicas, subclínicas, em particular à biossíntese lipídica.<sup>7</sup> A placa vermelha na PTP é sustentada por uma resposta inflamatória elevada, originando proliferação de queratinócitos não controlados e diferenciação disfuncional.<sup>9</sup> Além disso, a duração do ciclo celular dos queratinócitos é reduzida.<sup>10</sup>

Os queratinócitos são as células responsáveis pela renovação da pele. Numa pele saudável, esta característica dura, em média 50 dias, no que respeita à pele psoriática essa transformação demora apenas 5 dias, provocando o aumento da renovação celular na Psoríase.<sup>13</sup>

Na lesão macular inicial, há um edema acentuado e infiltração de células mononucleares na camada superior da derme. Com isto, a epiderme sobrejacente torna-se esponjosa, com perda focal da camada granular. As vénulas, situadas na camada superior da derme, dilatam e são rodeadas por infiltrados de células mononucleares.<sup>7</sup>

As lesões psoriáticas, maiores que 0,5-1,0 cm apresentam um aumento da espessura da epiderme, intensificação da atividade metabólica das células epidérmicas e acréscimo do número de mastócitos e macrófagos. A este aumento dos mastócitos e macrófagos está associado uma grande desgranulação dos monócitos, assim como a presença de um maior numero células T dérmicas e células dendríticas (DCs).<sup>7</sup>



**Figura 2.** Desenvolvimento da lesão psoriática: A pele normal de um indivíduo saudável (A). A pele de aparência normal num indivíduo psoriático (B) em que Mcs são os mastócitos. A zona de transição de uma lesão em desenvolvimento (C) em que MPs representa os macrófagos, o L representa as células de Langerhans e o I células epidérmicas dendríticas inflamatórias. A lesão totalmente desenvolvida (D). (Adaptado de <sup>7</sup>)

No centro das lesões, em evolução, há um crescimento da espessura da epiderme, paraqueratose e um prolongamento capilar, assim como infiltração de linfócitos e macrófagos sem exsudação na epiderme.<sup>7</sup>

As células escamosas apresentam espaços extracelulares grandes, com apenas algumas ligações dermossomais e a paraqueratose é caracteristicamente amontoada ou irregular.<sup>7</sup>

Lesões mais profundas de Psoríase demonstram um alongamento uniforme de sulcos epiteliais retos e o afinamento da epiderme sobre as placas dérmicas (dermal papillae). A espessura da epiderme aumenta cerca de três a cinco vezes mais, comparativamente com a de uma pessoa saudável, e outras mitoses são observadas acima da camada basal. Numa lesão psoriática, 100% dos queratinócitos estão em circulação na área da placa, apresentando a pele

normal apenas 10%. Continua a dilatação dos espaços extracelulares entre queratinócitos, mas é menos acentuada comparativamente com o aparecimento da placa (lesão). Os sulcos epiteliais retos são frequentemente fundidos pelos adjacentes, com papilas edematosas finas e alongadas, incluindo capilares dilatados e tortuosos. A paraqueratose, acompanhada pela perda da camada granular, muitas vezes flui no sentido horizontal, mas pode alternar com ortoqueratose.<sup>7</sup>

O infiltrado inflamatório ao redor dos vasos sanguíneos torna-se mais intenso, e consiste em macrófagos; linfócitos; células dendríticas e mastócitos. Contrariamente às outras lesões, os linfócitos podem ser observados na epiderme. Os neutrófilos saem de um subconjunto de capilares, levando à sua aglomeração na camada córnea subjacente (microabcessos de Munro) e menos frequentemente na camada espinhosa (pústulas espongiiformes de Kogoj).<sup>7</sup>

A fase de manutenção da inflamação da Psoríase é ativada pela resposta imune adaptativa através de subconjuntos diferentes de células T. Nesta fase citocinas Th17, especificamente IL17, IL21 e IL-22, vão ativar a proliferação de queratinócitos na epiderme.<sup>9</sup>

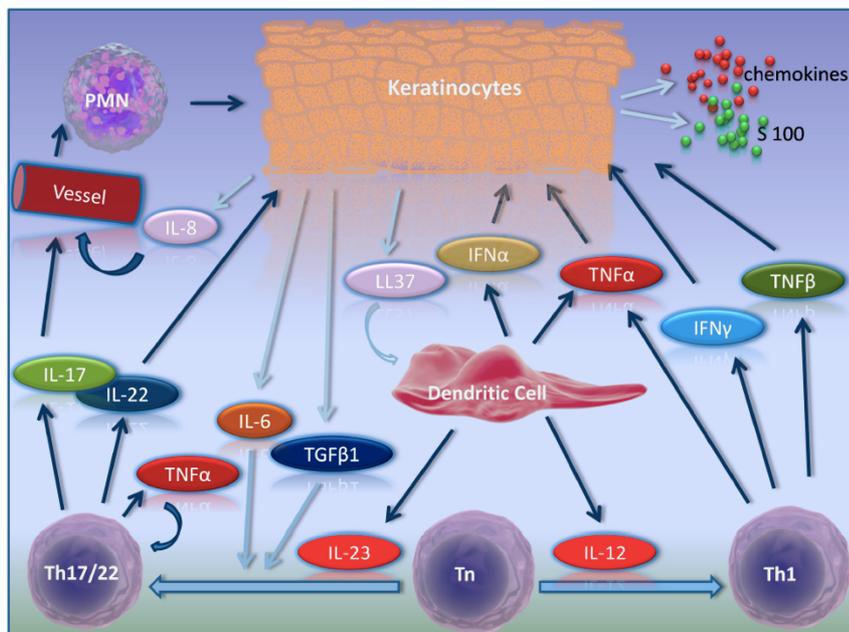
Embora classificada como uma doença inflamatória mediada por células T, na Psoríase estão envolvidas células que pertencem à imunidade adaptativa e inata e células não imunes.<sup>3</sup>

Na Tabela 2 podemos ver as células envolvidas na patogénese da Psoríase.

**Tabela 2.** Células envolvidas na patogénese da Psoríase. (Adaptado de <sup>3</sup>)

Células do sistema Imune	Células não imunes
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Células dendricas	<input type="checkbox"/> Queratinócitos
<input type="checkbox"/> Células NK	<input type="checkbox"/> Celulas endoteliais
<input type="checkbox"/> Macrofagos	

As células acima referidas desenvolvem e desencadeiam uma série de cascatas que vão produzir/ativar por sua vez citocinas (IL23; IL17; IL22; IFN- $\gamma$ ), célulasT (Th-17; Th22;Th1), TGF- $\beta$  e outras moléculas (RORC/ROR $\gamma$ t), todas envolvidas na patogénese da doença. Podemos observar um esquema da rede de citocinas na Psoríase na Figura 3.<sup>3</sup>



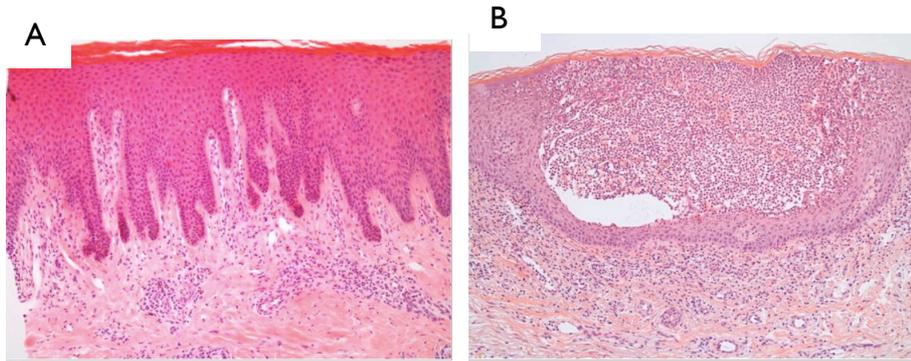
**Figura 3.** Rede de citocinas envolvidas na Psoríase. IFN $\alpha$  - interfer $\alpha$ ; IFN $\gamma$  - interfer $\gamma$ ; IL-6 - interleucina-6, IL-8 - interleucina-8; IL-12 - interleucina-12; IL-17 - interleucina-17; IL-22 - interleucina-22, IL-23 - interleucina 23; LL37 - catelicidina; PMN - polimorfonucleares; S 100 - Proteínas S 100; Th1 - célula Th1 helper; Th17 - célula TH17 helper; Th22 - célula Th22 helper; TGF $\beta$  - transformador do fator de crescimento beta; Tn - linfócito T naïve; TNF $\alpha$  - fator de necrose tumoral  $\alpha$  e TNF $\beta$  - fator de necrose tumoral  $\beta$ . (Adaptado de <sup>3</sup>)

Relativamente aos auto-antígenos, que ativam as reações autoimunes na Psoríase, encontra-se ainda em estudo o seu papel. No entanto, são descritos como quimiocinas, libertadas por células nativas, que iniciam ou sustentam um estado patológico contra si próprias. Nesta categoria encontra-se o LL-37 (peptídeo anti microbial), a proteína 5 ADAMTS-like (produzida pelos melanócitos da lesão).<sup>3, 13</sup>

O caso específico do IFN- $\gamma$  é uma citocina que atua na fase inicial da doença, sendo supra-regulado, o que vai ativar as CDs a produzir IL-23.<sup>14</sup> Contudo, apresenta pouca importância patogénica na lesão, mas é referida, pois aparenta existir uma correlação entre o IFN- $\gamma$  e os níveis de gravidade da Psoríase. Para além disso o interfer $\alpha$  demonstra ser um fator de prognóstico para a doença.<sup>3</sup>

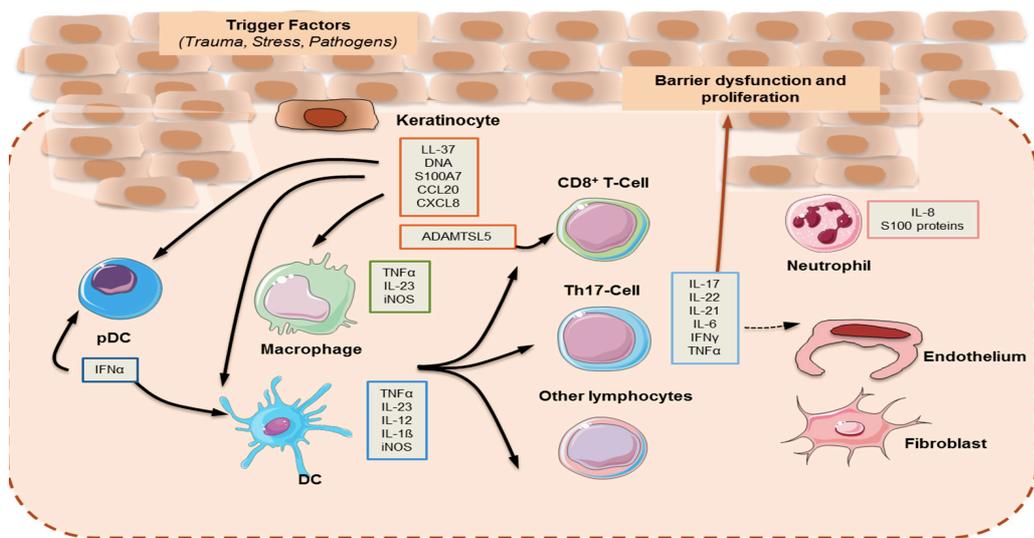
Na patogénese da Psoríase ocorre um aumento da expressão de certas citocinas e células que estão envolvidas na resposta inflamatória, como por exemplo células TH-22 que aumentam a expressão de IL 22 (encontrada nas placas da PTP). Mas também mecanismos que regulam negativamente a doença, através da supressão de certas moléculas e também citocinas, cuja função é diminuir a inflamação, destacando-se as Células Treg.<sup>3</sup>

Comparando a imunopatologia da PTP com as restantes variantes podemos observar algumas diferenças. Observando a Figura 4 podemos verificar desigualdades entre a histopatologia da PTP e a Psoríase Postular.<sup>9</sup>



**Figura 4.** Histopatologia da Psoríase. (A) A Psoríase tipo placa; (B) A Psoríase postular. (Adaptado de <sup>9</sup>)

A patogénese da PTP pode ser desencadeada por um trauma (fenômeno de Koebner), infeção ou fármacos e seguida por uma fase de manutenção caracterizada por um desenvolvimento clínico crónico. A este modelo deu-se o nome de “modelo de rede de citocinas”.<sup>5, 9</sup> Na Figura 5 podemos observar uma imagem resumo da fisiopatologia da PTP com as citocinas.



**Figura 5.** Patogénese da Psoríase. (Adaptado de <sup>9</sup>)

A via inflamatória do TNF – IL-23 – Th17 caracteriza a PTP. A família das citocinas IL-17 é composta por seis membros: IL17A – F. Até agora só foi demonstrado, a sinalização na Psoríase mediada particularmente por a IL-17A e IL-17F. Ambas agem através do mesmo recetor, mas têm potências diferentes. A IL-17A (mais potente) liga-se a um complexo, recrutando a proteína adaptadora ACT1. Esta interação entre a proteína e o complexo IL-17 vai ativar uma sucessão de quinases intracelulares. Estas quinases irão permitir a transcrição de citocinas pro-inflamatórias, quimosinas e péptidos antimicrobianos.<sup>9</sup> As seguintes

moléculas, expressas pelas quinases vão atuar como quimioatratadores para a infiltração de células imunes.<sup>14</sup>

Curiosamente nas placas de Psoríase, apesar da função barreira estar expressivamente alterada, são altamente resistentes a bactérias, infecções virais e infecções fúngicas.<sup>5</sup>

Muita das citocinas, células e moléculas, referidas, são alvos promissores e principais na terapêutica da Psoríase. Um exemplo, são os MB existentes direcionados para a via inflamatória TNF - IL-23 – TH17.<sup>13</sup> Ao que se deve a importância do estudo destes alvos assim como das suas vias de ativação.<sup>3</sup>

Apesar das grandes descobertas feitas na fisiopatologia e imunopatologia da Psoríase, a sequência de como essas mudanças patogénicas surgem não é ainda totalmente compreendida.<sup>13</sup>

## **2.2 Caraterísticas Clínicas**

Como já referido anteriormente, existem dois picos em diferentes faixas etárias, propícios ao aparecimento das caraterísticas da doença. O primeiro, descrito como precoce, aparece nas mulheres aos 16 anos e nos homens por volta dos 20 anos. O segundo pico, o tardio, atinge pessoas com idades compreendidas entre 57 e 60 anos.<sup>1</sup>

Na PTP, assim como na maior parte dos tipos de Psoríase, não há sintomatologia, mas a comichão pode surgir nos doentes e ser inclusivamente considerada grave.<sup>2</sup>

Também já foi salientado que a Psoríase pode aparecer em qualquer local, mas normalmente, manifesta-se em placas, sobretudo no couro cabeludo, cotovelos, joelhos, umbigo, palmas das mãos e dos pés e unhas. Os órgãos genitais (pénis e vulva) também podem ser afetados. A extensão do envolvimento das placas varia consideravelmente de paciente para paciente.<sup>1,2,7</sup>

As lesões na PTP são identificadas como placas espessas, vermelhas, bem definidas e simétricas, cobertas por crostas branco-prateadas, descamativas.<sup>2, 7, 10</sup> Sob as crostas, a pele apresenta um eritema brilhante e homogéneo que apresenta pontos de sangramento quando a crosta é removida, lesionando os capilares dilatados, denominado sinal de Auspitz (Figura 6).<sup>1</sup> Nos pacientes com pele negra, a distribuição é idêntica, porém as placas são geralmente de cor violeta e as crostas cinzentas.<sup>1</sup>



**Figura 6.** A) e B) Sinal de Auspitz. (Adaptado de <sup>7</sup>)

As placas de Psoríase podem diminuir naturalmente sem cicatrizes, após semanas, meses ou anos. Também são comuns as recaídas e a sua frequência e severidade, nos pacientes afetados, podem ser reduzidas, evitando fatores exacerbantes.<sup>10</sup>

O pontilhado fino, denominado de “pitting”, nas unhas é altamente sugestivo e característico da Psoríase. O número de unhas afetadas pode ser diverso. Na Figura 7 podemos observar o “pitting”. Este pontilhado não está relacionado com a gravidade da doença nem com o aumento da idade. Para além desta característica, os doentes com Psoríase geralmente manifestam uma prega interglútea avermelhada.<sup>1,2,7</sup>



**Figura 7.** “Pitting” nas unhas. (Adaptado de <sup>2</sup>.)

Clinicamente a alopecia não é uma característica comum na Psoríase que aparece no couro cabeludo.<sup>7</sup>

Nem todos os pacientes apresentam sinais em todos os locais, mas a presença de pelo menos alguns deles, ajuda a identificar a Psoríase, quando as outras lesões não sejam típicas.<sup>2</sup>

As placas podem aumentar e abranger mais de 50% da superfície do corpo. Um trauma externo, incluindo fricção, arranhar ou esfregar, leva à conservação a longo prazo das placas psoriáticas, a este fenómeno é dado o nome de Koebner, sendo também designado por

resposta isomórfica. Este fenómeno é igualmente conhecido como o fenómeno de “tudo ou nada”, ou seja, se acontecer num determinado local da lesão irá ocorrer em toda a área.<sup>1, 7</sup>

Um anel hipo-pigmentado (anel de “Woronoff”, Figura 8) em contorno das placas individuais pode casualmente ser visto e usualmente encontra-se associado ao tratamento, particularmente à radiação UV ou corticosteroides tópicos.<sup>7</sup>



**Figura 8.** Anel de “Woronoff”. (Adaptado de <sup>7</sup>)

Estas características da pele podem levar o doente a sentir vergonha.<sup>1</sup> Este constrangimento pode evoluir para casos mais graves, como depressão, mostrando o quanto a Psoríase afeta psicologicamente o doente.

### **2.3 Alterações Genéticas**

A Psoríase tem uma componente genética sustentada por padrões de agregação familiar. As variantes genéticas associadas à Psoríase estão envolvidas em distintos processos biológicos, incluindo funções como apresentação de antígenos, inflamação e biologia dos queratinócitos.<sup>9</sup>

No genoma humano foram identificados quinze locais suscetíveis para o desenvolvimento da Psoríase.<sup>6</sup>

O locus genético mais importante aparenta ser o *PSORS1*, sendo responsável por 35% a 50% da hereditariedade ligada à Psoríase. O *PSORS1* está localizado no cromossoma 6p21, o principal complexo de histocompatibilidade (MHC), que codifica antígenos leucocitários humanos (HLAs).<sup>1</sup> Para além do *PSORS1*, mais de 50 nucleótidos polimórficos (SNPs) revelaram estar associados a esta patologia.<sup>9</sup>

O principal sinal genético da Psoríase no MHC é o HLA -Cw0602\* que codifica a proteína HLA-Cw6. Esta apresenta antígenos às células T CD8+, restritas ao MHC classe I e abrangem cerca de 80% das células T na epiderme das lesões psoriáticas. O HLA-Cw6 está fortemente ligado ao início precoce e agudo da Psoríase. As células T CD8+ contribuem seletivamente

para a epiderme, porque expressam a integrina  $\alpha 1\beta 1$ , que se vai ligar à membrana basal do tipo IV de colágeno<sup>33</sup> e integrina  $\alpha E\beta 7$ , ligando-se aos queratinócitos E-caderina. Funcionalmente, a invasão epidérmica das células T CD8<sup>+</sup> encontra-se relacionada com o desenvolvimento da lesão na Psoríase.<sup>7, 9</sup>

A predisposição para o aparecimento de Psoríase aumenta em 20 vezes no indivíduo com o alelo HLA-Cw0602\*.<sup>6</sup>

Para além do antígeno MHC classe I, várias outras variantes de MHC classe I estão relacionadas com a Psoríase<sup>7</sup>, assim como a presença de múltiplos locais PSORS e as suas interações aumentam o risco de Psoríase nos indivíduos.<sup>6</sup> Alguns exemplos de outros locais suscetíveis à patologia, incluem o *PSORS7* e *PSORS9*.<sup>5</sup>

Além dos antígenos candidatos acima descritos, dados recentes demonstram a existência de outros alvos, incluindo a proteína antimicrobiana LL37, antígenos concebidos pela fosfolipase dos mastócitos e apresentados pela proteína CD1a e um antígeno produzido pelo melanócito, o antígeno ADAMTSL5.<sup>7</sup>

Surpreendentemente, a maioria dos sinais genéticos identificados na Psoríase, não afetam a estrutura de uma proteína, em vez disso são de natureza regulatória. Além do mais, os sinais regulatórios influenciados pela variação genética podem estar localizados a uma grande distância do gene que está a ser regulado. Existem fortes evidências indicando que os genes subjacentes a esses sinais genéticos estão desproporcionalmente implicados na imunidade e nas defesas do doente. A maioria das associações não-MHC reconhecidas enquadram-se em vários eixos funcionais interconectados: sinalização IL-23 – IL-17, sinalização do interferão, sinalização NF- $\kappa$ B e função de resposta dada pelos macrófagos, DCs e queratinócitos.<sup>7</sup>

Também mecanismos epigenéticos modificam a expressão génica sem alterar a sequência genómica; alguns exemplos abrangem: o RNA longo não codificante (lncRNA), microRNA (miRNA), silenciamento e metilação da citosina e guanina (CpG).<sup>9</sup>

Pelo menos, 971 lncRNAs são encontrados em placa psoriáticas, sendo diferencialmente expressos, comparativamente com a pele normal. Deste modo, três lncRNAs estão próximos dos locais conhecidos de suscetibilidade à Psoríase nos *CARD14*, *LCE3B / LCE3C* e *IL-23R*, e considera-se que modulam a sua função.<sup>9</sup>

A PTP parece estar associada aos miRNAs, que se encontram sobreexpressos. Até ao momento, mais de 250 miRNAs são anormalmente expressos na lesão psoriática. Destes foi destacado o miR-31, responsável por regular positivamente na pele psoriática e regular a sinalização de NF- $\kappa$ B, bem como a atração de sinais de ativação celular endotelial, produzidos pelos queratinócitos.<sup>9</sup> Verificou-se também que as CNVs (variações no número de cópias) no gene *ex22 da IL22* estão significativamente associadas à PTP.<sup>6</sup>

Curiosamente, a prevalência da Psoríase e a sua concordância em gêmeos monozigóticos e dizigóticos reduzem com a distância decrescente relativamente à linha equador. Essas observações sugerem que a exposição à luz ultravioleta (UV) pode ser um dos principais fatores ambientais que interagem com os fatores genéticos nesta doença.<sup>7</sup>

Apesar de ser consensual a relevância genética na patogênese da Psoríase, nenhuma variante genética parece ser suficiente para esclarecer, por si só, o desenvolvimento da doença. Deste modo, o cenário multifatorial, incluindo múltiplas mutações genéticas e fatores ambientais, deve ser considerado.<sup>9</sup>

## **2.4 Patologias associadas à Psoríase**

A Psoríase vulgarmente afeta a pele, mas pode também atingir as articulações, e tem sido associada a uma variedade de doenças. A inflamação, não se limita à pele psoriática e demonstrou atingir diferentes sistemas orgânicos. Assim, definiu-se que a Psoríase é uma entidade sistémica e não apenas uma doença dermatológica.<sup>9</sup>

### Artrite psoriática

A artrite psoriática (AP) é uma doença inflamatória relacionada à Psoríase. A artrite classifica-se em cinco subgrupos: 1- artrite oligoarticular assimétrica, detetada em mais de 70% dos pacientes com artrite; 2- comprometimento simétrico da articulação metacarpo falângica; 3- envolvimento articular interfalângico distal, produzindo a malformação patognomónica, chamada de "pescoço de cisne"; 4- artrite mutilante, caracterizada por grande reabsorção óssea; e 5- espondilite/sacroileíte ou espondiloartropatia. A idade do início situa-se por volta dos 40 anos, e é frequentemente de começo agudo.<sup>1</sup>

Na Psoríase, sensivelmente metade dos pacientes com AP desenvolvem dano articular progressivo, afetando drasticamente a mobilidade do doente e a sua qualidade de vida.<sup>15</sup>

As implicações psoriáticas das unhas estão relacionadas com o envolvimento das articulações e até 80% dos pacientes com AP têm manifestações nas unhas.<sup>9</sup>

### Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) é uma combinação de fatores de risco (obesidade, hipertensão, dislipidemia e resistência à insulina) associada a doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e diabetes tipo 2.<sup>1</sup>

Embora a prevalência da síndrome metabólica seja variável entre as populações, no geral parece haver um predomínio de síndrome metabólica em pacientes com Psoríase. A SM é duas vezes mais frequente em pacientes com a patologia.<sup>9</sup>

Vários estudos indicam, que a SM parece estar associada a pacientes mais idosos e com PTP mais grave.<sup>1</sup>

As placas coronárias também são mais comuns em pacientes com Psoríase quando comparados aos indivíduos sem a doença. Vários estudos apresentaram uma maior prevalência de diabetes e doenças cardiovasculares correlacionadas com a gravidade da patologia. Existem opiniões discordantes sobre a contribuição da Psoríase como uma doença cardiovascular independente do fator de risco. No entanto, as evidências sustentam que a Psoríase aumenta, independentemente do risco, o infarto agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral e morte devido a doença cardiovascular. Também se verificou que o risco aplica-se igualmente a pacientes com patologia leve ou em menor extensão.<sup>9</sup>

### Outras

A Psoríase tem sido associada a uma maior prevalência das doenças gastrointestinal e renal crónica. Locais de suscetibilidade partilhados entre a Psoríase e doença inflamatória intestinal apoiam a sua associação, especialmente na Doença de Crohn. Este distúrbio também se relaciona com doença hepática leve.<sup>9</sup>

## **2.5 Diagnóstico e fatores de risco**

As lesões da Psoríase são bem demarcadas e afetam as superfícies extensoras, em comparação com a dermatite atópica, que apresenta placas mal demarcadas nas zonas sujeitas a fricção. Nas dobras do corpo é realizada uma raspagem para a realização do exame à *Cândida albicans* e é observado o couro cabeludo e as unhas para a diferenciação. Modificações distróficas nas unhas podem indicar onicomiose (presença de fungos), sendo estas alterações importantes no diagnóstico. As características da pele da artrite reativa, pitiríase rósea, lúpus eritematoso sistémico e sífilis são idênticas à PTP.<sup>2</sup> As características enunciadas constituem o diagnóstico da Psoríase.<sup>2</sup>

Relativamente ao exame histopatológico, este raramente é necessário para o diagnóstico da doença, mas pode ser útil em casos mais complicados.<sup>7</sup>

Na PTP, pode ser detetado um balanço negativo de nitrogénio, que se manifesta por uma diminuição da albumina sérica. Pacientes com Psoríase manifestam perfis lipídicos modificados, mesmo no início da sua doença. Também são detetados níveis séricos elevados de imunoglobulina (Ig) A e complexos imunes à IgA.<sup>7</sup>

Relativamente aos fatores de risco na Psoríase, pensasse que existem certas condições propícias a uma maior probabilidade de aparecimento da doença.

Foi referenciado que indivíduos obesos têm maior probabilidade de apresentar Psoríase grave. Contudo, a obesidade parece não ter um papel primordial no início da doença.<sup>7</sup>

Contrariamente, o tabagismo intenso é associado a um risco duplicado de Psoríase e aparenta ter um papel importante no aparecimento da patologia.<sup>7</sup>

As Infecções estreptocócicas na garganta têm, também, demonstrado que pioram o estado de PTP crônica preexistente. O agravamento da Psoríase pode ser uma manifestação da infecção pelo HIV, contudo, a sua prevalência nesta infecção não parece ser maior do que na população sem HIV, apontando para que esta infecção não seja um desencadador da doença, mas um agente modificador. A Psoríase tem sido igualmente associada à infecção pela hepatite C.<sup>7</sup>

Certos fármacos demonstraram aumentar a prevalência da Psoríase, onde se incluem: os antimaláricos, beta-bloqueadores, lítio, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), interferão-alfa (IFN- $\alpha$ ) e gama (IFN- $\gamma$ ), imiquimod, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e gemfibrozil.<sup>7</sup>

## **2.6 Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI) e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)**

Com o objetivo da existência de um padrão e de critérios claros na medição da gravidade e da extensão da Psoríase foi elaborado um Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI). De igual modo, para avaliar o impacto das doenças de pele, onde se inclui a Psoríase, na qualidade de vida dos pacientes estabeleceu-se o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI).<sup>16</sup>

O PASI e o DLQI são os mais utilizados e os principais instrumentos para avaliar o quadro de saúde de um paciente com Psoríase, a gravidade da doença, e a resposta aos tratamentos administrados.<sup>16</sup>

### Índice da Gravidade da Psoríase por Área (PASI)

O cálculo do PASI de um paciente é realizado em duas etapas. Na 1ª etapa, avalia-se a gravidade das lesões psoriáticas, observando-se a vermelhidão, a espessura e a descamação das placas. Ainda nesta etapa, é avaliada a extensão das lesões, tendo em conta quatro áreas: cabeça, tronco, braços e pernas. Na 2ª etapa: combinam-se os dados recolhidos originando o “índice PASI” (PASI Score) que varia entre 0 (quando não existem lesões no corpo) até 72 (casos mais graves de Psoríase).<sup>16</sup>

Concluindo, o PASI considera os sintomas da patologia (descamação, eritema e infiltração) conjuntamente com a extensão das lesões. O índice, é muito usado no cenário clínico da

Europa, sendo inclusivamente o predileto, porque é considerado a ferramenta mais útil e fiável para avaliar a gravidade da Psoríase em pacientes.<sup>17</sup>

O PASI é utilizado em estudos clínicos para avaliar a eficácia de novos fármacos, assim como o seu efeito no dia-a-dia dos doentes. Serve para avaliar a Psoríase ao longo de um tratamento, para verificar se este é eficaz.<sup>16</sup>

Este índice apresenta, todavia, algumas limitações, por exemplo, o elevado grau de variabilidade na avaliação da área da superfície corporal, sensibilidade reduzida para avaliar a Psoríase de grau leve e também dificuldade de uso na prática clínica devido à complexidade no cálculo do valor do PASI.<sup>17</sup>

### Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)

O DLQI é um questionário usado em dermatologia para medir o índice de qualidade de vida de pessoas com doenças dermatológicas, enquadrando-se a Psoríase nesta definição. São dez perguntas que avaliam o quanto a doença afetou a vida do paciente ao longo de uma semana, tendo em conta seis aspetos diferentes: sintomas e sentimentos; atividades diárias; lazer; trabalho/escola; relações pessoais; tratamento.<sup>16</sup>

A avaliação das respostas produz um resultado, sendo zero o melhor índice, quando não ocorre impacto na qualidade de vida, e trinta o pior, quando o impacto é elevadíssimo.<sup>16</sup>

Este índice é amplamente usado devido à sua simplicidade e classificação fidedigna. Embora apresente algumas limitações, a título exemplificativo, alguns aspetos inadequados como o item diferencial consoante a idade e o sexo, limiares de resposta desarticulados e inadequada classificação em pacientes que apresentam doença leve.<sup>17</sup>

## **2.7 Complicações associadas à Psoríase**

Pacientes com Psoríase exibem um aumento das comorbilidades por eventos cardiovasculares. O risco de enfarte do miocárdio é principalmente elevado em pacientes mais jovens com Psoríase grave.<sup>7</sup>

A Psoríase é também, emocionalmente incapacitante, arcando dificuldades psicossociais significativas. As complicações emocionais aparecem com preocupações sobre a aparência, refletindo-se em baixa autoestima, provocando rejeição social, ocasionando sentimento de culpa, constrangimento, vazio, dificuldades sexuais e inclusivamente comprometimento de atividades profissionais. A presença de prurido e dor podem piorar estes sintomas.<sup>7</sup>

Caraterísticas psicológicas, podem alterar o curso da doença, em particular o paciente sentir-se humilhado e preocupado com o corpo, podendo levar ao descumprimento do tratamento e consequentemente ao agravamento da Psoríase. Da mesma forma, o *stress*

psicológico, também pode conduzir à depressão e ansiedade. O predomínio de ideias suicidas e depressivas em pacientes com Psoríase é superior à relatada em pessoas com outras condições médicas e na população em geral.<sup>7</sup>

### III. Terapêuticas atuais

Até ao momento não existe cura para a Psoríase, apenas existem terapias supressoras.<sup>10</sup> As opções terapêuticas são selecionadas de acordo com a área de superfície corporal afetada e com presença de outras patologias, por exemplo, artrite.<sup>1, 2</sup>

Pacientes com Psoríase são frequentemente classificados em dois grupos: Psoríase leve ou Psoríase moderada a grave. Esta distinção depende da avaliação da gravidade das lesões, da percentagem de área de superfície corporal afetada e da qualidade de vida do paciente. A gravidade da doença também é determinada segundo o índice PASI. Consoante os resultados obtidos através da aplicação destas duas classificações, assim é escolhido o esquema terapêutico mais adequado.<sup>9</sup>

Na Psoríase leve a moderada, o esquema terapêutico preferido consiste na terapia de manutenção, com recurso a tratamentos tópicos. Enquanto na doença grave recorre-se à terapia sistémica, que inclui os imunossupressores e MB.<sup>18</sup>

O objetivo do tratamento é reduzir a gravidade e a extensão da doença, até o ponto em que ela não interfira substancialmente com a ocupação, bem-estar, vida pessoal ou social do paciente, na medida em que a aceitação da Psoríase pelo doente também diminui os efeitos secundários indesejados.<sup>10</sup>

As principais determinantes do “bom resultado” da terapêutica são a eficácia, a adesão e a segurança.<sup>17</sup>

Como já referido anteriormente, o *stress* pode agravar a Psoríase e constitui um fator importante a ter em conta, particularmente em casos refratários. Por esse motivo, os pacientes são estimulados a praticar, por exemplo, ioga, tai chi ou meditação com a finalidade de se alcançar um estado mental de bem-estar e, assim, contribuir, de modo holístico, para o tratamento.<sup>1</sup>

A Tabela 3 apresenta as várias estratégias de tratamento: tópica, sistémica, fototerapia e MB.

**Tabela 2.** Tratamentos atuais para a Psoríase. (Adaptado de <sup>1,7,10</sup>)

<b>Tratamentos Tópicos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Corticosteroides;</li><li>•Vitamina D e análogos;</li><li>•Antralina (Ditranol);</li><li>•Alcatrão/Carvão;</li><li>•Tazaroteno;</li><li>•Inibidores tópicos de calcineurina;</li><li>•Agente queratolítico (Ácido salicílico);</li><li>•Emolientes.</li></ul>
<b>Fototerapia</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Luz UV-B;</li><li>•Psoralen e luz UV-A;</li><li>•Excimer laser;</li><li>•Terapia Climática.</li></ul>
<b>Agentes orais sistêmicos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Metotrexato;</li><li>•Acitretina;</li><li>•Apremilast;</li><li>•Tofacitinibe;</li><li>•Ciclosporina;</li><li>•Ésteres de ácido fumárico;</li><li>•Sulfasalazine.</li></ul>
<b>Esteroides sistêmicos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Mofetil micofenolato;</li><li>•6-tioguanina;</li><li>•Hidroxiureia.</li></ul>
<b>Medicamentos Biológicos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Antagonistas do fator de necrose tumoral <math>\alpha</math>;</li><li>•Antagonistas da interleucina-12 e Interleucina-23;</li><li>•Antagonistas da interleucina-17A.</li></ul>
<b>Medicamentos à base de plantas</b>

## Tratamentos Tópicos

A maioria dos casos de Psoríase é tratado topicamente, sendo o tratamento de primeira linha na Psoríase leve. Como os tratamentos tópicos genericamente consomem muito tempo de aplicação, o incumprimento da terapêutica costuma ser bastante elevado. Na globalidade das situações, as formulações em pomada são mais eficazes do que os cremes. Os agentes tópicos também são empregues, como auxiliar, nas lesões resistentes em pacientes com

Psoríase moderada a grave, sendo administrados simultaneamente com o tratamento com luz UV ou com agentes sistêmicos.<sup>2,7</sup> Para superar os efeitos adversos da monoterapia, a indicação para o tratamento da Psoríase combina dois ou mais agentes tópicos, com a finalidade de potencializar uma melhoraria da eficácia e, obviamente, diminuir os efeitos secundários.<sup>18</sup>

A terapia tópica tem como objetivo a proliferação de queratinócitos, hiperqueratose, as células imunes e inflamação na pele.<sup>18</sup>

### Corticosteroides

Glicocorticóides tópicos são a terapia de primeira linha na Psoríase leve a moderada e, também, em zonas de articulações e genitais, onde outros tratamentos tópicos podem causar irritação.<sup>7</sup> Estes fármacos devem a sua elevada utilização à sua eficácia num curto prazo, ao seu alto grau de aceitabilidade e ao seu custo baixo.<sup>10</sup> Atuam na pele especialmente como anti-inflamatórios, vasoconstritores, imunossupressores e antiproliferativos. Não são fármacos curativos, a sua ação visa apenas a atenuação dos sintomas.<sup>19</sup>

As melhoras são geralmente alcançadas em duas a quatro semanas, seguidas de tratamento de manutenção, de aplicações descontinuadas, diminuindo-se progressivamente a sua administração. Corticosteroides tópicos de longo prazo podem provocar atrofia da pele, telangiectasia, estrias, hipopigmentação e omissão adrenal. Um outro cuidado a observar é quando estes fármacos tópicos são descontinuados, podendo originar um agravamento do estado inicial da doença.<sup>7, 10</sup>

### Vitamina D e análogos

A Vitamina D é responsável por inibir a proliferação de queratinócitos e atuar na diferenciação da epiderme. Por outro lado, a vitamina D impede a produção de várias citosinas pró-inflamatórias.<sup>7</sup>

Dentro dos análogos da vitamina D que são utilizados para o tratamento de doenças de pele, como a PTP moderada, encontra-se o calcipotrieno (calcipotriol), o tacalcitol e o maxacalcitol. Relativamente à eficácia do calcipotrieno, constata-se que este medicamento origina melhores resultados, em comparação com outros tratamentos tópicos, tais como antralina e o alcatrão/carvão. A eficácia do calcipotrieno, não sofre redução ao longo do tratamento. O calcipotrieno é veiculado sobre a forma de uma pomada, que deve ser aplicada duas vezes ao dia, com uma confortável margem de segurança, porém, não deve ser colocado na virilha e rosto, pois pode originar irritação.<sup>2, 7, 10</sup>

A única desvantagem do uso de preparações tópicas de vitamina D reside no aparecimento de hipercalcemia, por esta razão a quantidade recomendada é de 100 g/semana. Os análogos

da vitamina D são frequentemente utilizados em combinação com os corticosteroides tópicos, mas em horários diferentes.<sup>2,7</sup>

### Alcatrão/Carvão

O seu modo de ação não se encontra totalmente compreendido, devido à sua complexidade química e ao facto de o alcatrão não ser farmacologicamente padronizado.<sup>7</sup>

Em estudos recentes, foi proposto que o carbazol, produto químico derivado do carvão, fosse considerado o princípio ativo do alcatrão. Este fármaco pode apresentar-se em cremes, pomadas e pastas, com concentrações de 5% a 20%. É frequentemente combinado com ácido salicílico, que tem função queratolítica, levando a uma melhor absorção do alcatrão de carvão.<sup>7</sup>

Foi provado que o alcatrão reduz os níveis de IL-17, através da inibição do STAT3 e modula os efeitos inibitórios da IL-2 nas células Th17. São necessárias mais pesquisas, pois existe a possibilidade de haver outros mecanismos através dos quais o alcatrão pode exibir os seus efeitos.<sup>20</sup>

Casualmente, os pacientes podem desenvolver foliculite, embora genericamente seja bem tolerado. Realçamos que as formas farmacêuticas de carvão, têm um odor e aparência indesejados.<sup>7,10</sup>

O alcatrão/carvão é usado para tratamento da PTP quando já há uma quantidade substancial de placas, usando-se em conjunto com a fototerapia.<sup>2,10</sup>

O alcatrão de carvão é frequentemente utilizado em preparações de champôs para atuar nas placas no couro-cabeludo, evitando a descamação deste.<sup>10</sup>

### Tazaroteno

O tazaroteno é um retinoide de terceira geração que atua diminuindo a descamação e a espessura das placas na Psoríase. O seu mecanismo de ação baseia-se na ligação aos recetores do ácido retinóico. Encontra-se disponível em gel e numa formulação em creme.<sup>7</sup> Encontra-se contraindicado em situações de hipersensibilidade aos retinoides e em caso de gravidez e lactação.<sup>21</sup>

Quando este fármaco é utilizado como monoterapia, uma proporção significativa dos pacientes desenvolve irritação no local de aplicação. Também pode originar descamação, eritema, comichão e secura. A eficácia deste medicamento pode ser melhorada, usando-se em combinação com glicocorticóides, melhorando a área da superfície corporal envolvida e a tolerabilidade. Também se pode conciliar o tazaroteno com fototerapia UVB.<sup>7,22</sup>

## **Fototerapia**

O mecanismo de ação da fototerapia aparenta envolver a inibição de células T, que se encontram predominantemente situadas na epiderme. O mecanismo de inibição pode envolver a ocorrência de apoptose, assim como uma alteração da resposta Th1 para uma resposta Th2 nas placas psoriásicas.<sup>7</sup>

A fototerapia é uma opção terapêutica maioritariamente utilizada para o tratamento de Psoríase moderada ou grave.<sup>2</sup>

### UVB

O tratamento preferencial na PTP é a exposição à luz UVB, de banda estreita (NB-UVB), realizado em ambulatório, combinado com uso de alcatrão/carvão. Este tratamento é a melhor opção para obter remissões prolongadas.<sup>2</sup> Os tratamentos com UVB são realizados, mais ou menos, duas a cinco vezes por semana.<sup>7, 10</sup>

Durante um certo período do esquema terapêutico, os pacientes são submetidos a terapia de manutenção por 1 ou 2 meses, sendo a frequência dos tratamentos com UVB reduzida.<sup>7</sup>

Devido à mudança da economia nos cuidados de saúde, ocorrida na última década, diminuiu bastante a taxa de hospitalização por UVB. As dificuldades com esta terapêutica relacionam-se com o tempo necessário para a exposição ao alcatrão/carvão e UVB e os pacientes não tolerarem bem o alcatrão/carvão.<sup>10</sup>

Medicamentos sistêmicos, como retinoides, intensificam a eficácia da luz UVB, particularmente em pacientes com Psoríase crónica em placas e hiperkeratótica.<sup>7</sup>

### PUVA

A fotoquimioterapia (PUVA) é o uso combinado de psoralenos e radiação UVA. A combinação de um fármaco com radiação origina um efeito terapêutico, que não é alcançado apenas por um dos componentes isoladamente. A emissão é induzida por reações fototóxicas controladas e repetidas.<sup>7</sup>

O fármaco é administrado numa dosagem de 0,6 mg por kg de peso corporal, duas horas antes da exposição ao UVA. A dosagem é determinada pelo tipo de pele do paciente.<sup>10</sup>

PUVA pode ser eficaz mesmo em pacientes que não responderam ao tratamento NB-UVB (alcatrão mais UVB). O uso prolongado de PUVA está associado a um risco aumentado de cancro da pele. PUVA pode ser usado em combinação com outras terapias, como acitretina ou metotrexato.<sup>2</sup>

A maioria dos doentes aceita a terapia devido à alta probabilidade de resposta, à ausência de necessidade de medicação tópica entre tratamentos e à simplicidade do esquema terapêutico.<sup>10</sup>

Os efeitos adversos de PUVA são náuseas, sensação de queimadura e prurido. A terapia intensiva com PUVA induz rugas, pigmentação irregular, lentigos benignos e queratoses pré-malignas. Os problemas a longo prazo são risco aumentado de danificar a pele e aparecimento de cancro relacionado com a acumulação da exposição ao PUVA.<sup>10</sup>

### **Agentes orais sistêmicos**

Na Psoríase quando ocorre um extenso envolvimento das áreas corporais pode ser necessário recorrer ao tratamento sistémico quando apenas a aplicação de tratamentos tópicos se revela insuficiente.<sup>23</sup>

As opções de tratamentos sistêmicos para a Psoríase incluem a administração oral tradicional, englobando os medicamentos imunossuppressores, agentes biológicos e pequenas moléculas orais. Neste grupo destaca-se o Metotrexato (MTX), a Ciclosporina A (CsA) e os Retinoides, sendo geralmente classificados como sistemas sistêmicos tradicionais.<sup>9, 23</sup>

O tratamento sistémico limita-se a pacientes com deficiência física, social ou com Psoríase incapacitante, que não responderam ao tratamento tópico.<sup>10</sup>

#### Metotrexato

O Metotrexato (MTX) é altamente eficaz na PTP crónica e também é indicado para o tratamento a longo prazo de formas graves de Psoríase que não obtiveram bons resultados com a fototerapia, sendo também indicado na artrite psoriática.<sup>10, 24</sup> O MTX é um análogo do ácido fólico responsável por inibir a síntese de DNA, ao bloquear a timidina e a purina. Origina uma acumulação de adenosina extracelular, apresentando grande poder anti-inflamatório.<sup>7, 9</sup>

A administração oral de MTX pode ser feita em três doses, com intervalos de 12 horas, sendo as três doses administradas uma vez por semana. Este esquema terapêutico, além de ser eficaz, reduz os efeitos secundários do MTX. Em alternativa, o MTX pode ser administrado uma vez por semana por via oral ou parenteral, usualmente em doses de 10 a 25 mg em adultos.<sup>10</sup>

A administração conjunta com ácido fólico reduz alguns dos efeitos secundários do medicamento, nomeadamente náuseas e anemia megaloblástica, sem diminuir, contudo, a eficácia do tratamento. Outros efeitos secundários conhecidos do MTX são a cirrose e a mielossupressão. Pode ocorrer também pneumonite, ulcerações da mucosa e da pele. O MTX também está associado à redução da fertilidade em homens.<sup>7, 10, 15, 24</sup>

O MTX, sendo teratogénico, não deve ser prescrito em mulheres grávidas ou em período de amamentação.<sup>7, 15</sup> Na população idosa os níveis elevados de fármaco levam a um comprometimento da função renal.<sup>24</sup>

Com uma semivida longa, o MTX consegue ter efeito após uma administração semanal e um início de ação lento. O MTX é excretado por via renal e, portanto, não deve ser administrado a doentes com a função renal comprometida.<sup>7</sup> Por este motivo torna-se necessário a monitorização rigorosa da função hepática e do hemograma.<sup>9, 25</sup>

### Acitretina

A acitretina é um retinoide sistémico de segunda geração que induz a eliminação da Psoríase, conforme a dose prescrita.<sup>7</sup> Também é considerada segura e eficaz no tratamento de pacientes com Psoríase e infetados pelo vírus HIV.<sup>22</sup> A acitretina pode ser combinada com outros retinoides e luz UV.<sup>15</sup>

O mecanismo de ação dos retinoides para a Psoríase não está ainda totalmente compreendido, mas conhece-se que inibe a proliferação de queratinócitos e a expressão de múltiplas citocinas.<sup>7, 22</sup> Sabe-se que, ao contrário de outros tratamentos sistémicos para a Psoríase, a acitretina não afeta diretamente o sistema imunológico e não é um imunossupressor.<sup>10</sup>

Encontra-se descrito que doses baixas de acitretina são mais eficazes em pacientes psoriáticos geriátricos, comparativamente com doentes mais jovens.<sup>10</sup>

Os efeitos secundários incluem a perda de cabelo, visão turva, queilite, dermatite, depressão, olhos secos, dores de cabeça, fadiga, distúrbios gastrointestinais, irritabilidade, mialgias e dores nas articulações, fotossensibilidade, alterações nas unhas e tremores. A acitretina deve ser descontinuada em caso de insuficiência hepática ou renal, hiperlipidémia ou hiperostose idiopática difusa.<sup>7, 10, 22</sup>

Este retinoide sistémico está contraindicado na gravidez, na amamentação e durante dois anos após interrupção da terapia, caso a paciente tenha intenção de engravidar, também se regista interação com o álcool.<sup>15, 22, 26</sup>

### Ciclosporina A

A ciclosporina A (CsA) é um peptídeo cíclico neutro, derivado das gomas do fungo *Tolypocladium inflatum*. A única formulação aprovada para o tratamento da Psoríase está disponível como solução oral ou em cápsulas. A CsA é particularmente útil em pacientes que apresentam Psoríase generalizada, intensamente inflamatória.<sup>7</sup>

A CsA é um imunossupressor inibidor de células T do grupo dos inibidores da calcineurina.<sup>9</sup> Pacientes com Psoríase tratados com a CsA por duas semanas ou mais, evidenciaram uma melhoria rápida.<sup>10</sup>

As diretrizes afirmam que a CsA está aprovada para o tratamento contínuo da Psoríase, durante o máximo de um ano nos Estados Unidos e dois anos noutras áreas geográficas.<sup>15</sup>

O benefício-risco é aceitável para doentes sem fatores de risco para a nefrotoxicidade, como por exemplo, pacientes não obesos, sem hipertensão e com idades inferiores aos 60 anos.<sup>24</sup>

O tratamento com CsA deve ser interrompido se ocorrer disfunção renal ou hipertensão. Os efeitos secundários mais comuns observados em pacientes com tratamentos em curto prazo foram neurológicos, incluindo tremores, dor de cabeça, parestesia ou hiperestesia. No tratamento a longo prazo da Psoríase, com doses baixas, observou-se que CsA aumentava o risco de cancro da pele, não melanoma.<sup>7</sup> Tornando-se prudente evitar combinar a CsA com fototerapia ou outros tratamentos potenciadores mutagénicos.<sup>10, 15</sup> Na gravidez a CsA só deve ser usada apenas quando o benefício justificar o potencial risco para o feto.<sup>15</sup>

## **Medicamentos Biológicos**

Estes agentes são utilizados para bloquear etapas moleculares específicas e importantes na patogénese da Psoríase. Inicialmente, os medicamentos biológicos (MB) foram desenvolvidos para outras doenças inflamatórias e só posteriormente usados na Psoríase.<sup>7</sup>

Atualmente, existem três tipos de produtos biológicos aprovados ou em desenvolvimento para a Psoríase: citosinas recombinantes humanas; proteínas de fusão e anticorpos monoclonais.<sup>7</sup>

Os MB diferem das terapias sistémicas, na medida em que visam vias inflamatórias específicas e são administrados por via subcutânea ou intravenosa.<sup>9</sup>

Embora com vantagens, o uso, a longo prazo, de MB pode levar a um comprometimento do sistema imunológico e a um aumento do risco de infeções.<sup>18, 23</sup>

Muitos destes agentes têm atividade anti psoriática aproximadamente comparável à do MTX e não comportam risco de hepatotoxicidade associado. No entanto, estes medicamentos são muito mais dispendiosos, apresentam riscos de imunossupressão, reações à infusão, formação de anticorpos, necessitam de supervisão médica e a sua segurança, a longo prazo necessita de ser avaliada. O uso de MB deve ser destinado ao tratamento da Psoríase moderada a grave que não responde ao MTX, ou a outros medicamentos sistémicos, e à fototerapia ou em pacientes para os quais o uso do MTX está contraindicado.<sup>7, 15, 18, 23</sup>

O motivo mais comum da descontinuação de MB está relacionado com a sua perda ou falta de eficácia. A sua suposta perda de eficácia encontra-se associada ao desenvolvimento de anticorpos contra os MB, desempenhando um papel importante no tempo de vida biológico do medicamento.<sup>27</sup>

A combinação da terapêutica de um MB com o MTX tem sido associada a uma melhor eficácia e à diminuição da formação de anticorpos. Para além disso, estudos adicionais necessitam de ser realizados para identificar pacientes com maior risco de formação de anticorpos, descobrir métodos mais eficazes, monitorizar os níveis de anticorpos e desenvolver produtos biológicos com baixa imunogenicidade, com o intuito da melhoria clínica dos MB.<sup>27</sup>

A idade do paciente e as suas comorbidades são fatores importantes na escolha do MB.<sup>15</sup>

### Adalimumab

Dentro dos antagonistas do TNF, encontra-se o Adalimumab (ADA). É um anticorpo monoclonal, IgG1 recombinante, totalmente humano, com o alvo específico o TNF- $\alpha$ .<sup>7</sup> Este fármaco neutraliza a atividade do TNF através da ligação à sua forma solúvel e à forma ligada à membrana.<sup>9</sup>

O ADA encontra-se incluído nos MB de primeira geração sendo eficaz para a PTP. Este MB tem sido referido em vários estudos clínicos como um dos biológicos que origina menos anticorpos, resultando numa eficácia mais duradora.<sup>9, 27</sup>

As diretrizes internacionais recomendam a interrupção do tratamento com ADA se existir resposta imprópria entre doze a dezasseis semanas.<sup>15</sup>

O ADA está contraindicado em situações de terapêutica imunossupressora, hepatite B, tuberculose, problemas cardíacos e em situação de gravidez ou amamentação. Não é aconselhável a terapia conjunta com o PUVA, ainda mais se estiver a fazer a CsA também.<sup>15</sup>

Neste MB, recomenda-se cuidado na sua administração à população geriátrica, devido ao maior risco de infeções associado. Foi demonstrado também que a resposta ao ADA em pacientes com 65 anos de idade ou mais, é inferior, em comparação com as faixas etárias mais jovens.<sup>24</sup>

### Infliximab

Também o Infliximab (IFB) é um MB de primeira geração, pertencente ao grupo dos antagonistas do TNF e indicado para a PTP. O IFB é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1, que detém uma alta especificidade e afinidade para o TNF- $\alpha$ .<sup>7, 9</sup>

Assim como o ADA, o IFB neutraliza a atividade do TNF através da ligação à sua forma solúvel e à forma ligada à membrana. O IFB mostrou uma maior eficácia comparativamente com os outros inibidores do TNF e comparativamente com o Ustekinumab (MB referido de seguida) demonstrou um desempenho semelhante. Esta eficácia pode ser explicada pela natureza quimérica do IFB, devido a contribuir para um maior potencial imunogénico, influenciando a semivida biológica do medicamento.<sup>9</sup>

O IFB é administrado lentamente por infusão intravenosa pelo menos por duas horas. As diretrizes britânicas recomendam descontinuar a terapêutica se as respostas forem desadequadas ao fim de dez semanas. A duração máxima do tratamento é de um ano.<sup>15</sup>

As contraindicações do IFB são as mesmas que as do ADA e ainda a hipersensibilidade ao medicamento. Relativamente à gravidez e na amamentação poderá ser administrado em casos excecionais, devidamente justificados pelo médico, bem como a conjugação do IFB com o PUVA.<sup>15</sup>

No IFB identifica-se igualmente o cuidado em administrar este medicamento à população geriátrica, devido ao maior risco de aparecimento de infeções, que podem algumas vezes ser fatais.<sup>24</sup>

### Etanercept

Tal como o ADA e o IFB, o etanercept (ETA) pertence aos antagonistas do TNF. É uma proteína de fusão IgG solúvel, de recetor no TNF- $\alpha$  recombinante, ligando-se ao TNF- $\alpha$  e neutralizando a sua atividade.<sup>7</sup>

O ETA faz parte dos MB de primeira geração, sendo eficaz para a PTP. Foi o primeiro inibidor do TNF aprovado pelos Estados Unidos para a Psoríase.<sup>9</sup>

O IFB e o ADA são mais eficazes que o ETA no tratamento da Psoríase, tal facto deve a que este só se liga ao TNF solúvel. Contudo os anticorpos originados contra o fármaco aparentam não alterar a sua segurança ou eficácia.<sup>7, 27</sup>

A sua máxima eficácia terapêutica segundo as diretrizes internacionais deve ser observada ao final de vinte e quatro semanas.<sup>15</sup>

Não deve ser utilizado o ETA nas mesmas situações descritas para os antagonistas do TNF anteriormente referidos, da mesma forma que se desaconselha a terapia conjunta usando o PUVA.<sup>15</sup>

Esta molécula está associada a um pequeno, mas significativo, risco de infeção. Também se verificou que este antagonista do TNF apresenta menos efeitos adversos durante o tratamento em doentes com 65 anos ou mais.<sup>24</sup>

## Ustecinumab

O Ustecinumab (UST) é um antagonista da interleucina-12 e interleucina-23, indicado para o tratamento da Psoríase moderada ou grave. O UST é um anticorpo monoclonal humano que se liga à subunidade p40 compartilhada pela IL-12 e IL-23 impedindo a interação com seus recetores.<sup>7, 28</sup> Ao ligar-se ao p40, o UST bloqueia dois mecanismos de ativação de diferentes células T, as Th1 e as Th17.<sup>9, 29</sup>

Estudos indicam que o UST é mais eficaz que o ETA na Psoríase, mas ainda não foi realizado nenhum estudo comparativo com o ADA e o IFB. Relacionado com este aspeto, estudos afirmam que o UST origina menos anticorpos contra o próprio, mantendo a sua eficácia durante um período de tempo mais prolongado e sendo mais rápido a atingir a concentração eficaz.<sup>7, 27</sup>

Na literatura existente sobre os dados de segurança do UST, estão indicados poucos efeitos adversos, acompanhados de uma boa eficácia clínica e um tempo de semivida prolongado. Curiosamente, o UST apresenta uma menor taxa de doentes com aparecimento de reações no local de injeção, comparativamente com os outros MB referidos. Outras vantagens deste medicamento são a não necessidade de ajuste da dose de UST em doentes idosos e apresentação de um regime posológico menos frequente.<sup>9, 24, 27, 29</sup>

Os efeitos secundários mais frequentes incluem: infeções da nasofaringe, infeções do trato respiratório superior, fadiga e dor de cabeça. Entre os efeitos mais graves encontra-se a tuberculose. É recomendado a interrupção do tratamento com UST se ao fim de dezasseis semanas não houver melhorias clínicas.<sup>9, 15</sup>

## Secucinumab

O Secucinumab (SEC) é um anticorpo humano, antagonistas da IL-17A de ação rápida.<sup>7, 9</sup> Este MB foi o primeiro inibidor da IL-17A a ser aprovado para a PTP, sendo administrado por injeção subcutânea. Vários estudos comparativos demonstraram que este MB apresenta um índice PASI superior ao ETA.<sup>9, 15, 28, 29</sup>

A IL-17A é uma citosina importante na patogénese da Psoríase e produtos biológicos direcionados à IL-17A estão entre os fármacos mais eficazes, disponíveis para o tratamento da Psoríase. O SEC demonstrou ser eficaz para as placas presentes no couro cabeludo e nas deformações das unhas, que não apresentam melhorias evidentes noutras terapias, como, por exemplo, na terapêutica tópica. Em indivíduos com comorbilidades admite-se que a escolha de um MB inibidor da IL-17 é preferencial. No entanto, em pacientes com historial de doença inflamatória intestinal é desaconselhada a toma de MB como o SEC.<sup>7, 9, 29</sup>

Os resultados dos estudos feitos, indicam que os inibidores da IL-17 são mais eficazes e produzem resultados clínicos mais rápidos, comparativamente com o ETA para a Psoríase.<sup>29</sup> Verificou-se em estudos que, mesmo após a descontinuação do SEC, 21% dos pacientes mantiveram resposta terapêutica após um ano e 10% após dois anos.<sup>9</sup>

Os efeitos secundários mais frequentes são infeções da nasofaringe, dor de cabeça, infeções do trato respiratório superior, artralgia, diarreia, e infeções por *Candida albicans* (leves ou moderadas). Estando contraindicado em caso de hipersensibilidade ao MB, tuberculose, Hepatite B e no estado de gravidez e amamentação.<sup>9, 15, 28</sup>

A eficácia e segurança do SEC, na dose recomendada, é conseguida de igual modo em indivíduos seniores e em jovens com Psoríase. Se esta dose não apresentar melhorias no doente ao final de 12 semanas, o tratamento deve ser descontinuado.<sup>24, 15</sup>

## IV. Novas abordagens terapêuticas

Grande parte da investigação e conseqüente desenvolvimento de novas formas terapêuticas encontra-se associado a um conhecimento mais amplo da doença. Estas abordagens têm como intuito melhorar as condições de vida dos doentes com Psoríase. Com o aumento dos estudos sobre esta patologia, descobriram-se e esclareceram-se questões sobre o seu mecanismo de patogénese, embora este ainda não seja totalmente conhecido.

Demonstrou-se a importância de vários tipos de células na Psoríase, como: IL-23, IL-17, IL-22, Th-17, Th-22, e TGF-1, e devolveram-se novos fármacos com o objetivo de atingir estas células e suprimir os seus mecanismos associados.<sup>3</sup>

O facto de a Psoríase ser uma doença crónica e refratária a certos tratamentos, por exemplo corticosteroides e MB, e a administração de fármacos poder desenvolver reações adversas, induz a necessidade de uma constante monitorização, sobretudo se o paciente for portador de outras patologias ou complicações.<sup>2</sup> Estas desvantagens, podem ser, por ventura, uma força impulsionadora na descoberta de novos fármacos ou/e novos esquemas terapêuticos.

As terapêuticas instituídas, categorizadas como de primeira linha, apresentam várias limitações, tais como: na terapia tópica a baixa eficácia, tolerabilidade e falta de adesão; na fototerapia o tempo consumido no tratamento, a eficácia reduzida em certas partes do corpo e o facto de ter indicação apenas para uso temporário; por último, nos MB as avultadas despesas financeiras associadas, a necessidade de ser administrada uma injeção/infusão e as preocupações com a segurança a longo prazo.<sup>8</sup> Estas desvantagens originaram um descontentamento por parte dos doentes, levando à descontinuação da terapêutica,

emergindo e evidenciando a necessidade da continuação da investigação científica e desenvolvimento de novas terapias para a Psoríase.

A Tabela 4, ilustra um quadro resumo com: MB aprovados recentemente e já comercializados; formulações inovadoras; áreas de aposta na investigação de novos medicamentos (Biossimilares); fármacos em fases de desenvolvimento, responsáveis por eliminarem certos processos implicados no aparecimento da patologia.

**Tabela 3.** *Novas abordagens terapêuticas e recentes desenvolvimentos da Psoríase.* (Adaptado de <sup>5, 6, 8, 9, 10, 23, 28, 29, 30, 31, 32, 33,</sup>)

Formulação inovadora de Cal/BD	Brodalumab	Guselkumab	Tildrakizumab
Ixekizumab	Risankizumab	Serlopitant	Estatinas que interferem no LFA-I
Inibidores da Janus Kinase	Inibidores do recetor da A3	Inibidores da PDE-4	Inibidores da IL-17
Inibidor da IL-23	Inibidores do fator estimulador das colónias de granulócitos e macrófagos	Inibidor da IL-1	Anticorpo anti-CD4
Biossimilares			

## V. Conclusão

A Psoríase é uma doença inflamatória crónica comum da pele. A PTP é caracterizada pelo aparecimento de placas vermelhas, bem demarcadas, com crostas brancas na superfície. O número de placas varia conforme a gravidade da doença, quanto maior número de placas maior a área corporal envolvida.<sup>7, 18</sup>

A presença das placas e o seu aspeto encontra-se relacionado com uma das principais, se não a primordial, complicação associada à Psoríase, as dificuldades psicossociais.<sup>7</sup> A maneira como o próprio doente se vê a ele próprio e a tentativa de este se sentir melhor com o seu

aspecto físico, estão diretamente relacionados com a terapêutica instituída, representando, provavelmente, o motivo fundamental para realização do tratamento da Psoríase.

Devido aos desenvolvimentos da genética comprovou-se que a Psoríase é uma doença com fator genético associado, devido à presença do HLA -Cw0602\* no MHC, entre outros fatores, como referenciado no decorrer deste trabalho. Procurou-se demonstrar também que a doença não depende só da carga genética para o seu aparecimento, mas também do ambiente envolvente, do fototipo de pele, da raça e outros aspetos ainda não esclarecidos, considerando-se uma doença com gatilho multifatorial.<sup>7,9</sup>

A PTP é uma doença sem cura, cujo tratamento existente tem o propósito de diminuir as placas e tentar removê-las, no mais curto período temporal. Tal facto, associado às desvantagens da “terapêutica tradicional” conduziu à procura de novos medicamentos e a investigação desta doença intensificou-se. Muitos estudos decorrem de um maior conhecimento da patologia. A maioria dos fármacos recentemente comercializados e em fases finais de desenvolvimento são MB, consistindo esta uma área de grande aposta na investigação farmacêutica nesta doença.

Contudo, mesmo com grande necessidade de novos medicamentos e esquemas terapêuticos inovadores, os tratamentos tradicionais continuam a ser os de primeira escolha, principalmente devido aos custos financeiros das novas terapias e à segurança associada à sua utilização.

A designada “terapêutica tradicional” engloba uma panóplia de fármacos, referidos ao longo deste trabalho, com múltiplas formas de administração (tópica, oral e intravenosa). A escolha do fármaco baseia-se no índice PASI e no DLQI. Dado o objetivo de obtenção de melhores resultados, o esquema terapêutico num doente psoriático engloba pelo menos dois fármacos, normalmente de grupos diferentes, como um agente oral sistémico (MTX) com um MB. A combinação da terapêutica demonstrou igualmente ser eficaz na diminuição dos efeitos secundários, que cada fármaco possuía individualmente.

As novas abordagens terapêuticas recentemente comercializadas ou em fases finais de desenvolvimento, focam, maioritariamente, o desenvolvimento de novos MBs e biossimilares. Com o aumento do conhecimento da patogénese da Psoríase, as novas terapias têm como objetivo as vias e as células envolvidas nessas vias, como TNF – IL-23 – Th17, as células da Janus Kinase, entre outras.<sup>13, 18</sup> Com este desenvolvimento da terapêutica biológica assiste-se a um maior incremento do tratamento em doentes com uma PTP avançada e com índice PASI elevado. Existindo exceções, como o exemplo abordado na Tabela 3 da formulação tópica de Cal/BD.<sup>8</sup>

Concluindo-se que, de uma forma geral, a dita terapêutica de primeira escolha, para um doente com PTP de índice PASI já considerável e com uma área corporal afetada elevada, é a combinação de um fármaco tópico com Fototerapia UV-B. Só se opta por uma estratégia diferente no caso da referida terapêutica não apresentar os resultados esperados e apresentar efeitos secundários consideráveis.

## VI. Bibliografía

1. GENG, Amy; MCDONALD, Charles - Psoriasis. Em **Taylor and Kelly's Dermatology for Skin of Color**. 2nd. ed. New York : McGraw-Hill Education, 2016. ISBN 978-0-07-180552-0. p. 148–156.
2. SEPPÄNEN, Mikko; REZAEI, Nima - General considerations. Em **Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases**. Berlin : Springer International Publishing, 2019. ISBN 9783030008802. p. 1–36.
3. GEORGESCU, Simona Roxana *et al.* - Advances in understanding the immunological pathways in Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:3 (2019) 1–17. doi: 10.3390/ijms20030739.
4. YAO, Yihong *et al.* - Type I interferon: Potential therapeutic target for psoriasis? **PLoS ONE**. 3:7 (2008) 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0002737.
5. NICKOLOFF, Brian J.; NESTLE, Frank O. - Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities Find the latest version : Science in medicine Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. **The Journal of Clinical Investigation**. 113:12 (2004) 1664–1675. doi: 10.1172/JCI200422147.
6. SINGH, S. *et al.* - Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. **Gene**. ISSN 18790038. 683:May 2018 (2019) 61–71. doi: 10.1016/j.gene.2018.09.042.
7. KANG, Sewon *et al.* - **Fitzpatrick's Dermatology**. 9th. ed. New York : McGraw-Hill Education, 2019. ISBN 978-0071837798.
8. GIROLOMONI, Giampiero *et al.* - Back to the future: A new topical approach for mild-to-moderate psoriasis. **Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia**. ISSN 18271820. 153:3 (2018) 375–382. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05516-4.
9. RENDON, Adriana; SCHÄKEL, Knut - Psoriasis pathogenesis and treatment. **International Journal of Molecular Sciences**. 20:6 (2019) 1–28. doi: 10.3390/ijms20061475.
10. KILMER, Paulette D. - Review Article: Treatment of Psoriasis. **Journalism: Theory, Practice & Criticism**. 11:3 (2010) 369–373. doi: 10.1177/1461444810365020.
11. PSORIASIS Y SALUD - **Psoriasis en placas o vulgar - Causas, síntomas y**

**tratamientos** (2014) [Consult. 21 mar. 2020]. Disponível em: <http://psoriasisysalud.info/tipos-de-psoriasis/psoriasis-en-placas>

12. DERMNET - **DermNet NZ – All about the skin | DermNet NZ** [Consult. 21 mar. 2020]. Disponível em: <https://dermnetnz.org/>

13. BENHADOU, Farida; MINTOFF, Dillon; MARMOL, Véronique DEL - Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? **Dermatology**. ISSN 14219832. 235:2 (2019) 91–100. doi: 10.1159/000495291.

14. BOEHNCKE, Wolf Henning; BREMBILLA, Nicolo Costantino - Unmet Needs in the Field of Psoriasis: Pathogenesis and Treatment. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**. ISSN 15590267. 55:3 (2018) 295–311. doi: 10.1007/s12016-017-8634-3.

15. STIFF, Katherine M. *et al.* - Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. ISSN 17512441. 11:12 (2018) 1209–1218. doi: 10.1080/17512433.2018.1548277.

16. NOVARTIS - **Avaliação do tratamento: PASI e DLQI** [Consult. 13 abr. 2020]. Disponível em: <https://saude.novartis.com.br/psoriase/avaliando-o-tratamento-entenda-o-que-e-pasi-e-dlqi/>

17. CARRETERO, G. *et al.* - Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. **Journal of Dermatological Treatment**. ISSN 14711753. 29:4 (2018) 334–346. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794.

18. RAPALLI, Vamshi Krishna *et al.* - Emerging landscape in psoriasis management: From topical application to targeting biomolecules. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 106:May (2018) 707–713. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.136.

19. LEAL SOFIA, Simón Aurora - **Corticosteróides Tópicos, considerações sobre a sua aplicação** (2015) [Consult. 29 abr. 2020]. Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim\\_e\\_publicacoes\\_corticosteroides\\_topicos\\_2015\\_06\\_30\\_12295173455a12c3a942285.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_corticosteroides_topicos_2015_06_30_12295173455a12c3a942285.pdf)

20. SEKHON, Sahil *et al.* - Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. **Journal of Dermatological Treatment**. ISSN 14711753. 29:3 (2018) 230–232. doi: 10.1080/09546634.2017.1369494.

21. INDICE - **Tazaroteno - Informação Geral | INDICE.eu - Toda a Saúde** (2019) [Consult. 9 mai. 2020]. Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/>

22. HEATH, Michael S. *et al.* - Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**. ISSN 17447607. 14:9 (2018) 919–927. doi: 10.1080/17425255.2018.1515198.
23. BALOGH, Esther A. *et al.* - Emerging systemic drugs in the treatment of plaque psoriasis. **Expert Opinion on Emerging Drugs**. ISSN 17447623. 0:0 (2020) 1. doi: 10.1080/14728214.2020.1745773.
24. LERNIA, Vito DI; GOLDUST, Mohamad - An overview of the efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in the elderly. **Expert Opinion on Biological Therapy**. ISSN 17447682. 18:8 (2018) 897–903. doi: 10.1080/14712598.2018.1504016.
25. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Metotrexato** (2020) [Consult. 24 mai. 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=3304&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3304&tipo_doc=rcm)
26. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Acitretina** (2019) [Consult. 25 mai. 2020]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=6012&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6012&tipo_doc=rcm)
27. NO, Daniel J. *et al.* - Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. **Journal of Dermatological Treatment**. ISSN 14711753. 29:5 (2018) 460–466. doi: 10.1080/09546634.2017.1398393.
28. KOLLI, Sree S. *et al.* - A safety review of recent advancements in the treatment of psoriasis: analysis of clinical trial safety data. **Expert Opinion on Drug Safety**. ISSN 1744764X. 18:6 (2019) 523–536. doi: 10.1080/14740338.2019.1614561.
29. NO, Daniel J. *et al.* - A systematic review of active comparator controlled clinical trials in patients with moderate-to-severe psoriasis. **Journal of Dermatological Treatment**. ISSN 14711753. 29:5 (2018) 467–474. doi: 10.1080/09546634.2017.1402116.
30. SAWYER, Laura *et al.* - The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. **Journal of Dermatological Treatment**. ISSN 14711753. 29:6 (2018) 557–568. doi: 10.1080/09546634.2018.1427205.
31. ERIC MARTZ - **Lymphocyte Function Associated Antigen I - an overview | ScienceDirect Topics** (2004) [Consult. 7 jul. 2020]. Disponível em: <https://www>.

sciencedirect.com/topics/neuroscience/lymphocyte-function-associated-antigen-I

32. CAMERON, C. *et al.* - Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis During Induction Phase: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis**. ISSN 24755311. 4:2 (2019) 81–92. doi: 10.1177/2475530318818816.

33. FRAMPTON, James E. - Tildrakizumab: A Review in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. **American Journal of Clinical Dermatology**. ISSN 11791888. 20:2 (2019) 295–306. doi: 10.1007/s40257-019-00435-9.