



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Débora Sofia Grilo Domingos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A diabetes *mellitus* tipo 2 e a psoríase – O que têm em comum?” referentes à Unidade Estágio Curricular, sob a orientação da Dra. Inês Margarida Branco Reis, do Dr. Rui Jorge Varela Gomes e da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Débora Sofia Grilo Domingos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A diabetes *mellitus* tipo 2 e a psoríase – O que têm em comum?” referentes à Unidade Estágio Curricular, sob a orientação da Dra. Inês Margarida Branco Reis, do Dr. Rui Jorge Varela Gomes e da Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022

Eu, Débora Sofia Grilo Domingos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016251467, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A diabetes *mellitus* tipo 2 e a psoríase – O que têm em comum?” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de 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, 14 de julho de 2022.

Débora Sofia Grilo Domingos

(Débora Sofia Grilo Domingos)

Agradecimentos

À minha mãe, pelo amor incondicional, por me dar amparo e por acreditar sempre nas minhas capacidades.

Ao meu pai, por todos os esforços que fez para que este meu percurso académico fosse possível.

Ao Diogo, o meu companheiro de vida, presente em todos os momentos e que me apoia incondicionalmente. Obrigada por viveres esta caminhada tão linda do meu lado e que tem tanta história pela frente.

Aos meus avós, por estarem sempre a torcer por mim.

Aos meus sogros, por serem pessoas tão especiais.

Aos meus amigos da Figueira, pela amizade sincera e pela paciência dos cafés adiados.

Aos bons amigos que a Faculdade de Farmácia me deu, por tornarem esta viagem encantadora.

Ao NEF/AAC e à AAC, pelas experiências, desafios e aprendizagens.

A toda a equipa da Farmácia Remédios, pelo carinho e por me tornarem uma verdadeira farmacêutica.

A toda a equipa da Merck, S.A., por me demonstrarem o que é trabalhar numa Indústria Farmacêutica.

À Professora Doutora Sónia Silva Santos, pela partilha de conhecimentos, dedicação, e por ter prontamente aceite o tema proposto.

A todos os docentes da Faculdade de Farmácia, pela distinta formação académica e princípios transmitidos.

A Coimbra, cidade dos estudantes que me acolheu durante 5 anos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, na qual um dia sonhei estudar e que me faz chorar de saudade e nostalgia neste momento.

A todos, o meu mais sincero obrigada.

Índice

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Nota Introdutória	8
2. Contextualização da Farmácia Remédios	9
3. Análise SWOT	10
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	10
3.1.1 Equipa Técnica	10
3.1.2 Atendimento e tarefas desempenhadas	10
3.1.3 Serviços disponibilizados à população	11
3.1.4 Sifarma® - Novo Módulo de Atendimento	12
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	12
3.2.1 Associação entre princípios ativos e nomes comerciais	12
3.2.2 “É sujeito a receita? Mas sempre me venderam!” – Cedência inadvertida de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	12
3.2.3 Contacto com medicamentos manipulados.....	13
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	14
3.3.1 Promoção da literacia em saúde e do uso responsável do medicamento	14
3.3.2 Aconselhamento personalizado de dermocosmética	14
3.3.3 Operação Luz Verde & Programa Valormed.....	15
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	15
3.4.1 Testes de antigénio - COVID-19.....	15
3.4.2 Medicamentos indisponíveis	16
3.4.3 Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e outros produtos de saúde e bem-estar	16
4. Casos Práticos	18
5. Considerações Finais.....	22
Referências Bibliográficas	23

PARTE II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas.....	26
1. Nota Introdutória	27
2. Contextualização da Merck, S.A.....	28
3. Departamento Comercial e o <i>Marketing</i> na Indústria Farmacêutica	29
4. Análise SWOT	30
4.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	30
4.1.1 Formações <i>onboarding</i> – Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e <i>Market Access</i>	30
4.1.2 Reunião de Ciclo.....	32
4.1.3 Visitas com os Delegados de Informação Médica.....	32
4.1.4 Regime híbrido.....	33
4.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	33
4.2.1 Aplicação de conhecimentos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.....	33
4.2.2 Plano de estágio.....	34

4.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	34
4.3.1 Exposição ao mundo da Indústria Farmacêutica	34
4.3.2 Desenvolvimento de competências informáticas.....	35
4.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	35
4.4.1 Dificuldade de empregabilidade e estabilidade	35
5. Considerações Finais.....	36
Referências Bibliográficas	37

PARTE III - Monografia intitulada "A diabetes mellitus tipo 2 e a psoríase - O que têm em comum?"

Lista de Abreviaturas.....	39
Resumo.....	41
Abstract.....	42
1. Introdução	43
2. A Diabetes	44
2.1 Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	44
2.2 Manifestações clínicas e complicações	44
3. A Psoríase.....	45
3.1 Formas clínicas.....	46
3.2 Complicações e comorbilidades.....	46
3.3 Abordagem terapêutica	46
4. Prevalência Diabetes <i>mellitus</i> - Psoríase.....	47
5. “Marcha psoriática” – Ligação entre a psoríase e comorbilidades.....	49
6. Insulinorresistência associada ao tecido adiposo na DM2	52
7. Fisiopatologia comum - O que sabe.....	58
8. Os anti-TNFs e a resistência à insulina.....	62
9. Conclusão.....	64
Referências Bibliográficas	66
Anexos.....	74

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Remédios

Estágio sob orientação da Dra. Inês Margarida Branco Reis

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FR	Farmácia Remédios
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
TRAG	Testes Rápidos de Antígeno

I. Nota Introdutória

A Farmácia Comunitária (FC) assume uma importância inconfundível e inegável no percurso de um estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Neste sentido, a unidade “Estágio Curricular” surge como uma parte crucial na nossa formação, uma vez que, só desta forma é possível colocar em prática todos aqueles que foram os conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso e que, findado o seu período, nos fornece uma “bagagem” excelente no que diz respeito à aquisição e desenvolvimento de competências práticas e interpessoais fundamentais para o nosso futuro profissional enquanto farmacêuticos.

No contexto do plano de estudos do MICF da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) e, de acordo com a Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu de 20 de novembro de 2013¹, é obrigatória a realização de um estágio curricular em FC, de forma a complementar a formação teórica previamente lecionada, com o intuito de obter a aquisição do título de farmacêutico. O meu estágio curricular decorreu durante o período de 6 de setembro a 22 de dezembro de 2021 na Farmácia Remédios (FR), sob a atenta orientação da farmacêutica adjunta, a Dra. Inês Reis.

Tendo a oportunidade de estagiar num local de saúde tão querido pela comunidade, embarquei neste desafio com o propósito de honrar a profissão farmacêutica, distinguir e evidenciar o nosso papel enquanto profissional agente de saúde pública, e demonstrar todo o nosso potencial no momento do ato farmacêutico em si. Não esquecendo que as farmácias surgem como o primeiro local onde o utente se desloca para obter aconselhamento imediato e responsável por parte dos profissionais, depositando em nós, farmacêuticos, a confiança de colocar a sua saúde nas nossas mãos. Felizmente, os estudantes do MICF são dotados de um conjunto de ferramentas que o permitem integrar facilmente no ambiente da FC.

Ao longo do presente relatório, o objetivo será elucidar e descrever os aspetos de maior destaque que vivenciei ao longo destes quatro meses na FR, através da reflexão criteriosa sobre o meu percurso enquanto estagiária, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*). Esta análise salienta, numa perspetiva interna, os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) e, do ponto de vista externo, as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*).

Por último, selecionei alguns casos práticos que, ou por serem recorrentes, ou por serem fora do comum, considereei que seriam relevantes mencionar.

2. Contextualização da Farmácia Remédios

A FR situa-se em Alfragide, no distrito de Lisboa, e encontra-se muito bem localizada dado que se situa numa freguesia com uma elevada densidade populacional e próxima do Alfrapark, um complexo onde coexistem diversas empresas. O que me cativou numa primeira instância a realizar o meu estágio na FR foi a dinamização no meio digital das farmácias do Grupo Amorim Saúde, no qual se inclui a FR, sendo este grupo detentor de um total de 10 farmácias nas regiões de Lisboa e Sintra.

A equipa técnica é constituída por sete elementos, entre os quais, quatro farmacêuticas - a Dra. Catarina Rodrigues (Diretora-Técnica), a Dra. Inês Reis (farmacêutica adjunta e responsável pela orientação do meu estágio), a Dra. Rita Correia e a Dra. Albertina Teixeira; três técnicos de farmácia - Sra. Cristina Gouveia, Sr. Hélder Garcia e Sra. Mariana Faria; e, ainda, por uma conselheira de dermocosmética - Sra. Verónica Santos.

O horário laboral da farmácia é das 8h30 às 21h em dias úteis, e das 9h às 20h aos sábados, domingos e feriados. Esta farmácia faz parte da rede das Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), pelo que é uma farmácia aderente ao Cartão Saúde das Farmácias Portuguesas. Por fim, os sistemas informáticos de apoio utilizados são o sistema Sifarma 2000® e Sifarma® - Novo Módulo de Atendimento, pertencentes à Glintt®, que se exprimem como ferramentas de gestão logística das farmácias que apoiam o profissional de saúde ao longo do seu atendimento e acompanhamento clínico do utente.

3. Análise SWOT

Tal como mencionado anteriormente, em seguida irei apresentar uma análise SWOT com o intuito de avaliar o meu estágio e fazer uma introspeção sobre aqueles que foram os principais fatores que contribuíram, de uma forma mais ou menos positiva, para este último desafio da minha formação académica.

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Equipa Técnica

A equipa da FR prima por ser uma equipa empática, acessível, jovem, dinâmica e que se diferencia pelo seu profissionalismo e sentido de responsabilidade social, de forma a prestar os melhores cuidados farmacêuticos possíveis aos cidadãos.

Nos primeiros dias de estágio, a caminhada até à farmácia teve tanto de intimidante, como de entusiasmante e desafiante, uma vez que se avizinhavam meses de muita aprendizagem. Aprendizagem esta que teria com a equipa que iria conhecer e trabalhar diariamente e, também, com todos aqueles que pela porta da farmácia entrassem enquanto utentes e que, das mais diversas formas, teriam algo para me ensinar. Certamente, um dos pontos fortes do meu estágio foi sem dúvida o facto de, desde o primeiro dia, a equipa técnica me ter acolhido de braços abertos e proporcionado uma integração descomplicada e transparente. Esta equipa ensinou-me, com dedicação, tudo o que podia para me tornar uma profissional autónoma e assertiva, permitindo e potenciando a minha evolução gradual com a aquisição das ferramentas e valores necessários inerentes ao desempenho das funções exigidas enquanto futura farmacêutica. No fundo, o ambiente de entreaajuda, as relações interpessoais e laços criados com os elementos da farmácia, facilitaram a minha adaptação ao dia-a-dia da farmácia e funções a desempenhar, contribuindo assim para o sucesso do meu estágio curricular.

3.1.2 Atendimento e tarefas desempenhadas

Ao longo dos quatro meses de estágio na FR tive a oportunidade de realizar diversas tarefas que me proporcionaram a aquisição de diferentes competências pela exposição ao real ritmo de trabalho da farmácia. Em particular, desempenhei funções de *back-office*, tais como, receção e conferência de encomendas, armazenamento de produtos, gestão de *stocks* e verificação de prazos de validade. Simultaneamente, desde a primeira semana comecei a assistir a atendimentos realizados pelos colaboradores, observando atentamente todas as etapas executadas e aconselhamentos farmacêuticos cedidos, bem como a execução da

monitorização de parâmetros fisiológicos e bioquímicos. Posteriormente, iniciei o atendimento ao público sempre com o suporte necessário da equipa técnica que esclarecia as minhas questões à medida que fossem surgindo. Deste modo, foram meses de aprendizagem diária e exponencial, que me conferiu a autonomia e confiança necessária à realização dos atendimentos, primando sempre pelo aconselhamento individualizado e diferenciado com foco no utente, através da promoção do uso responsável do medicamento e do alerta para a importância da adoção de medidas não farmacológicas e do estilo de vida que poderiam ajudar os utentes a melhorar a sua saúde e o seu bem-estar.

Em suma, o que mais me cativou ao longo dos meses de estágio foi, sem dúvida, o atendimento ao público, dado que é no contacto com o utente que podemos realmente fazer a diferença na vida das pessoas.

3.1.3 Serviços disponibilizados à população

Os serviços disponibilizados por parte da FR à população englobam a medição e avaliação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, a administração de medicamentos injetáveis e de vacinas como, por exemplo, a vacinação contra a gripe nos meses de inverno, consultas de nutrição e rastreios auditivos. Estes serviços realizados nas farmácias permitem identificar fatores de risco e sintomas e, assim, promover a deteção precoce de determinadas doenças, como a diabetes *mellitus* ou a hipertensão, uma vez que, perante a presença de valores desadequados é necessário encaminhar o utente para o médico para que este avalie e institua terapêutica, caso necessário. O acompanhamento dos utentes crónicos junto da farmácia permite ainda perceber se a terapêutica pré-instituída se mantém ajustada e eficaz, incentivando a avaliação regular destes parâmetros e auxiliando as entidades de cuidados de saúde primários no controlo dos seus doentes. Deste modo, é assegurada a continuidade dos cuidados de saúde e é feita a referenciação médica para cuidados especializados, por intermédio da monitorização e promoção da adesão à terapêutica - o que, inevitavelmente, contribui para o reconhecimento da missão farmacêutica.

Paralelamente, a intervenção farmacêutica prestada no contexto da apresentação de transtornos de saúde menores permite poupar imensos gastos em consultas e urgências hospitalares, evitando assim deslocações desnecessárias a outras entidades de saúde.

3.1.4 Sifarma® - Novo Módulo de Atendimento

Um dos meus receios antes de iniciar o meu estágio curricular era a utilização do Sifarma 2000®. Em 2019, quando realizei o meu estágio de verão em FC, senti que seria a minha maior dificuldade quando chegasse o momento de realizar atendimentos, pois observava os colegas e não entendia o programa. Para meu agrado, a FR já tem implementado o Sifarma® - Novo Módulo de Atendimento, o que, a meu ver, se revelou ser um aspeto benéfico para a minha aprendizagem. A atualização deste sistema informático que apoia mais de 2000 farmácias em Portugal torna-o muito mais intuitivo, pelo que o atendimento se manifesta mais célere e eficiente.² Não obstante, tive também a oportunidade de manusear o Sifarma 2000® no que se refere às tarefas de *back-office* como a receção e gestão de encomendas e de *stocks*, logo, a utilização das duas versões traduziu-se numa maior diversidade de competências conquistadas.

3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)

3.2.1 Associação entre princípios ativos e nomes comerciais

Um dos aspetos mais difíceis inicialmente - mas que melhora com o passar dos dias - foi a associação entre princípios ativos e nomes comerciais de marcas. No entanto, já estava familiarizada com alguns nomes comerciais por consequência do esforço dos docentes responsáveis pelas unidades curriculares em que realizávamos casos clínicos, como Farmacologia II, a título de exemplo. É algo que inicialmente o estagiário poderá sentir dificuldade mas, com o decorrer do estágio, acaba por se ir dissipando. Neste âmbito, o armazenamento de produtos numa fase inicial demonstra-se essencial para colmatar esta carência e facilitar a gradual familiarização com os nomes comerciais.

3.2.2 “É sujeito a receita? Mas sempre me venderam!” – Cedência inadvertida de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Algo que considerei desfavorável ao longo de todo o estágio foi o facto de alguns utentes considerarem a farmácia como um local onde podem recorrer sempre que precisam de algo, sem qualquer tipo de responsabilidade associada. Isto é, por diversas vezes quando solicitava a prescrição necessária para a cedência de determinado medicamento sujeito a receita médica (MSRM) que me era solicitado, o utente sentia-se ofendido e punha em causa a minha boa vontade e profissionalismo, afirmando até que noutra farmácia nunca lhe pediram receita médica. A meu ver, este é um ponto urgente a ser trabalhado por todos os profissionais de farmácia, pois estes devem trabalhar de forma uníssona e numa perspetiva de educar as

peessoas de que existem leis a cumprir. Inclusive, as más práticas exercidas por alguns estabelecimentos podem colocar em causa a saúde pública da população.

Excecionalmente, se for um utente habitual, que conhecemos e temos o historial clínico registado e, mediante a urgência da medicação procurada em questão, é possível ceder a medicação através de uma venda suspensa com a condição de o utente trazer uma nova prescrição médica para posterior regularização interna. A frisar, isto só acontece no caso de termos efetivamente acesso ao histórico medicamentoso em relação a cedências anteriores, descrição da medicação, e face à situação exposta. A título de exemplo, se a medicação em causa for de terapêutica crónica, como no caso da hipertensão, diabetes *mellitus* ou dislipidémia, e tendo em atenção que é avaliado o rácio entre o risco-benefício e feita uma cuidadosa avaliação da situação, caso se conclua, em última análise, que o risco de não ceder o medicamento é superior ao risco de ceder sem prescrição médica, é feita a venda suspensa a fim de que o utente não interrompa a terapêutica. Um dos factos que justifica a ida de alguns utentes à farmácia sem prescrição médica foi que, devido à pandemia, muitos dos doentes ficaram sem consultas de Medicina Geral e Familiar porque os médicos das Unidades de Saúde Familiar não tinham mãos a medir, uma vez que ficaram responsáveis por contactar os doentes infetados com a doença pelo coronavírus (*Coronavirus Disease 2019, COVID-19*).

No entanto, outros utentes simplesmente solicitam determinado MSRM só porque um familiar ou alguém que conhecem costuma tomar, ou simplesmente porque sabem que é “mais forte” do que um medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM). Não raras vezes, neguei a cedência de MSRM nestas condições.

3.2.3 Contacto com medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados apresenta uma importância particular no que concerne ao fornecimento de uma terapêutica personalizada e adequada às necessidades específicas do utente, resultando da necessidade de colmatar lacunas existentes por parte da Indústria Farmacêutica. Ainda assim, face à vasta gama de medicamentos existentes hoje em dia com a apresentação de diferentes dosagens, composições e formas farmacêuticas, os medicamentos manipulados, pelo menos na FR, não foram, de todo, um pedido frequente durante o meu estágio. Na verdade, apenas uma utente se deslocou à farmácia nesse sentido e, devido ao custo associado à sua preparação, optou por não o adquirir.

É importante salientar que a preparação destes produtos requer condições específicas de segurança e assepsia para garantir que estes apresentam a qualidade pretendida e, desta forma, é responsabilidade do farmacêutico assegurar que são cumpridas as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados aquando da preparação destas formas magistrais.

Naturalmente, dadas as circunstâncias, acabei por não ter a oportunidade de explorar esta área da Farmácia Galénica e gostaria de ter tido mais contacto com a mesma, de forma a colocar em prática e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, não esquecendo que esta área se destaca como uma das áreas onde o farmacêutico se diferencia dos restantes profissionais de saúde.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Promoção da literacia em saúde e do uso responsável do medicamento

O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento e agente de saúde pública, deve promover o uso racional e responsável do medicamento, a adesão à terapêutica, prevenir e evitar a duplicação da terapêutica, e alertar para os riscos associados à automedicação. Além disto, os utentes são muitas vezes detentores de informações erradas e cabe ao farmacêutico o esclarecimento de quaisquer questões e informações adicionais. Para isto, os profissionais devem adotar uma linguagem simples, adaptada ao utente e perceptível de forma a que o mesmo compreenda a mensagem transmitida.

Efetivamente, a missão farmacêutica diferencia-se através das informações complementares cedidas no momento do atendimento, com o aconselhamento de medidas não farmacológicas, de considerações a ter durante a toma de MSRM, MNSRM e medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), bem como, de outros produtos de saúde. Estas informações incluem: precauções, modo de administração e posologia, contraindicações, possíveis interações medicamentosas e efeitos indesejáveis que o utente possa sentir. Inclusive, a consciencialização para temáticas como a resistência aos antibióticos destaca-se como uma das importantes intervenções que o farmacêutico exerce a favor da saúde pública.

3.3.2 Aconselhamento personalizado de dermocosmética

Considerando a comparticipação de muitos medicamentos, é nos MNSRM, MNSRM-EF, produtos de dermocosmética e, noutros produtos de saúde, que a farmácia recolhe a maioria das suas receitas. Nesta ótica, a presença de uma conselheira de dermocosmética com formação específica nas mais diversas marcas e linhas de produtos, releva-se como uma mais-valia para quem visita a FR. Deste modo, os utentes têm à sua disposição um aconselhamento de dermocosmética personalizado e, na maior parte dos casos associados a problemas de pele ou afeções capilares, era a esta colaboradora a quem os utentes recorriam, até por já terem

alguns laços criados ao longo dos anos, o que, de certa forma, os fideliza à farmácia e se reflete num aumento de vendas destes produtos.

3.3.3 Operação Luz Verde & Programa Valormed

A “Operação Luz Verde” surge devido ao aparecimento da pandemia causada pela COVID-19 e foi desenvolvida a pensar nos utentes mais fragilizados, ou que vivem a uma distância considerável dos hospitais, e que, por motivos de saúde, necessitam de se deslocar aos mesmos para obterem os seus medicamentos hospitalares. Habitualmente, antes de 2020, os utentes iam buscar os seus medicamentos diretamente ao hospital respetivo mas, com a pandemia, surgiu esta iniciativa gratuita que permite aos utentes a seleção de uma farmácia à sua escolha para poderem recolher a sua medicação. Assim, esta possibilidade tem um impacto positivo na vida dos utentes evitando deslocações desnecessárias ao hospital, com a finalidade de assegurar a continuidade da terapêutica, e resguardando os mesmos de um possível contacto com o vírus em ambiente hospitalar.³

Relativamente à Valormed, esta é uma sociedade sem fins lucrativos que proporciona a gestão dos resíduos de medicamentos humanos, produtos veterinários e de embalagens, e que tem a intenção de consciencializar as pessoas para a importância da saúde ambiental e preservação do meio ambiente, assegurando o tratamento adequado e seguro destes resíduos. A recolha acontece junto das farmácias aderentes, e foi com satisfação que presenciei a colaboração de muitos utentes já conscientes sobre o tema e que se dirigiam à farmácia apenas com esse objetivo.⁴

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Testes de antigénio - COVID-19

O período pandémico que atravessamos trouxe inúmeros desafios às farmácias e estas, sendo a “luz que nunca se apaga”, estiveram e continuam na linha da frente de combate ao vírus, e à desinformação, propagada pelo mundo.

À data de início do meu estágio, em setembro de 2021, a COVID-19 já se tinha estabelecido nas nossas vidas há mais de um ano e meio. Previsivelmente, a utilização de máscaras e a desinfeção recorrente das mãos e superfícies já se encontrava incutida no nosso dia-a-dia. Contudo, além das medidas de prevenção e das estruturas acrílicas se destacarem como barreiras físicas que impediam, por vezes, uma comunicação simples e perceptível, também os testes rápidos de antigénio (TRAG) se revelaram um desafio.

A concretização deste serviço TRAG requer que um elemento da equipa técnica se encontre inteiramente dedicado à execução do mesmo, pelo que, em função disso, a equipa fica com menos um elemento de apoio ao balcão de atendimento, o que se demonstrou particularmente desvantajoso nas horas de maior afluência de utentes à farmácia. Porém, todas estas adversidades eram ultrapassadas pela dedicação exímia, pela empatia e profissionalismo da equipa da FR.

3.4.2 Medicamentos indisponíveis

Os medicamentos esgotados, ou que existem em quantidades muito reduzidas, são um problema real e muito preocupante. Durante o decorrer do meu estágio, defrontei-me diversas vezes com situações em que os utentes já não tinham medicação nem conseguiam encontrar noutras farmácias, devido ao facto de estes se encontrarem indisponíveis nos diversos fornecedores. Na ausência de uma terapêutica equivalente ou alternativa, estes utentes ficavam privados da toma do seu medicamento habitual e terminavam por ter de interromper a terapêutica. Por este motivo, por diversas vezes e com a permissão da Dra. Inês Reis, tomei a iniciativa de ficar responsável por entrar em contacto com alguns utentes se passado alguns dias, ou semanas, conseguisse encomendar a sua medicação.

A escassez de medicamentos torna-os inacessíveis ao utente, sendo a FC incapaz de exercer a sua principal missão - satisfazer as necessidades do utente. Contudo, na FR todos os colaboradores tentavam confirmar com outra farmácia do Grupo Amorim Saúde se tinham em *stock*, de forma a ajudar os utentes e assegurar a continuidade da terapêutica. A título de exemplo, no decorrer do meu estágio encontravam-se esgotadas dosagens de Xarelto[®] (antitrombótico), Eliquis[®] (anticoagulante e antitrombótico) e de Betmiga[®] (antiespasmódico urinário).⁵⁻⁷

Curiosa por compreender quais seriam as justificações para isto acontecer, questionei a Dra. Inês Reis sobre este assunto, que me explicou que as principais causas seriam a falha na produção e/ou distribuição de medicamentos e, também, a exportação paralela para outros países da Europa.

3.4.3 Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e outros produtos de saúde e bem-estar

A existência de locais de venda de MNSRM e outros produtos de saúde, como os cosméticos, os produtos de puericultura e suplementos, evidencia-se como uma concorrência direta às farmácias devido à prática de preços mais atrativos justificados pela aquisição de

produtos em grandes quantidades por parte das superfícies comerciais. Assim, estes locais destacam-se como uma ameaça à viabilidade, do ponto de vista económico, das farmácias.

Todavia, apesar dos preços aliciantes, a falta de aconselhamento farmacêutico relativamente aos MNSRM promove a desvalorização do medicamento e da profissão farmacêutica por parte da população que, em parte, não reconhece a importância do acompanhamento farmacêutico. Nestes locais, regra geral, não são feitas quaisquer questões relativamente ao MNSRM que a pessoa solicita, pelo que a população acaba por ter a ideia de que estes produtos são inócuos. Além disso, a exposição e o fácil acesso a estes produtos incentiva a inconsciente automedicação com desconhecimento dos riscos associados à utilização dos fármacos, o que, a meu ver, se demonstra como uma ameaça à saúde pública.

4. Casos Práticos

Caso I – Peladas

Um senhor e a sua filha de 8 anos dirigem-se à farmácia. A menina apresentava peladas irregulares e consideráveis no couro cabeludo, sem descamação. O pai questionou se podia utilizar um frasco que mostrou muito antigo com o título “uso veterinário” escrito à mão, sem qualquer indicação de prazo de validade (claramente ultrapassado), nem do princípio ativo, afirmando que utilizavam aquele líquido antigamente para as peladas dos animais. Referiu ainda que a menina tinha consulta no dermatologista marcada 2 meses depois.

Face à situação exposta, fiz diversas questões, nomeadamente: A menina sente comichão? Teve febre ou doente recentemente? A menina está a tomar alguma medicação? Aconteceu alguma situação que a tenha deixado nervosa nos últimos tempos? Puxa, enrola ou esfrega o couro cabeludo? Foi-me respondido a todas as questões que não. No entanto, a menina coçou a cabeça durante o atendimento e, observando-a, pareceu-me um pouco nervosa e com um olhar triste.

Tendo em consideração os fatores referidos relativamente ao frasco que o pai trazia, aconselhei a não utilização do mesmo no couro cabeludo da menina e em nenhuma outra situação, dado que a origem, a composição, o prazo de validade e as condições de conservação não eram esclarecidas, além de que indicava a utilização em animais. Neste cenário, aconselhei a utilização de um champô neutro pediátrico da marca D’AVEIA® para acalmar e hidratar o couro cabeludo⁸ e, considerando o tempo que faltava para a consulta com o dermatologista e visto que as peladas eram bastante evidentes, aconselhei a ida às urgências para que a criança pudesse ser avaliada de forma mais detalhada. As peladas poderiam ser resultado da presença de um fungo que causaria comichão, do foro psicológico, ou de algum problema hormonal ou autoimune - o que seria preocupante.

No dia seguinte, a menina voltou com a mãe e com uma prescrição de cápsulas anti-queda Anacaps Reactiv da Ducray® (aminoácidos, vitaminas e ferro).⁹ A mãe referiu ainda que a menina iria realizar mais análises para determinar a origem da alopecia e descartar a questão hormonal, mas tudo indicava como causa o stress, devido a um ambiente familiar desfavorável.

Caso 2 – Diarreia aguda

Um senhor, com cerca de 40 anos, recorre à farmácia e queixa-se de que está com diarreia e precisa de algo para “parar” porque precisa de ir trabalhar. Neste sentido, em conversa questiono sobre a quantidade de dejeções, se tinha algum problema de saúde, se estava a tomar medicação (por exemplo, um antibiótico) ou se já tinha tomado algo para o seu sintoma. Além disso, questionei ainda se o utente tinha febre, vómitos, sangue e/ou pus nas fezes e se tinha viajado ou alterado a sua alimentação. O utente respondeu que tinha defecado 4 vezes e, às restantes questões, respondeu negativamente.

Em virtude das respostas e face à urgência do senhor por motivos profissionais, para o alívio da sintomatologia diarreica recomendei a toma de um antidiarreico que diminui a motilidade gastrointestinal - Imodium Rapid® (cloridrato de loperamida)¹⁰ - e de um rehidratante oral para reposição dos eletrólitos perdidos - o Dioralyte® (glicose, cloreto de sódio, cloreto de potássio e citrato dissódico).¹¹ Informei o utente que o antidiarreico deveria ser iniciado pela toma de 2 comprimidos (orodispersíveis) seguidos e de 1 comprimido após cada dejeção diarreica, sendo a sua dose máxima de 8 comprimidos por dia para um adulto. Em relação ao Dioralyte®, mencionei que o utente deveria tomar 1 a 2 saquetas após cada dejeção. Referi ainda que caso os sintomas permanecessem sem melhoria por mais de 2 dias, o utente deveria consultar um médico. Relativamente ao aconselhamento de medidas não farmacológicas, reforcei a importância da ingestão de água e da adoção de uma dieta ligeira nos dias seguintes, evitando as frituras, gorduras, alimentos ricos em fibra e de bebidas com cafeína ou álcool.

Caso 3 – Medição da pressão arterial

Uma senhora na casa dos 35 anos, obesa, entra na farmácia e solicita a medição da sua pressão arterial. No momento da medição, o valor médio registado das duas medições foi de 170/98 mmHg. Questionei se a utente estava a tomar medicação ou se tinha histórico clínico de doença cardiovascular, ao que me respondeu que não, e referiu ainda que o médico lhe tinha recomendado a medição regular da pressão arterial mas que não trazia consigo o cartão com os valores anteriores. Dados os valores apresentados, encaminhei-a de imediato para a urgência hospitalar.

Mais tarde, a senhora regressou com a prescrição de medicação antihipertensora - Coversyl® 5 mg (perindopril)¹² - e informei a utente que deveria tomar um comprimido 1 vez por dia, de manhã, e ficar atenta a possíveis efeitos secundários que poderiam surgir como tonturas, hipotensão ou tosse. Voltei ainda a frisar a importância de dar continuidade às

medições da pressão arterial e de consultar novamente o médico para posterior monitorização da terapêutica. Por fim, referi a importância da adoção de uma alimentação saudável e prática de exercício físico regular.

Caso 4 – Candidíase vaginal

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 25 anos, desloca-se à farmácia queixando-se de desconforto na zona genital com prurido e corrimento vaginal esbranquiçado, mas sem odor. Questionei se a utente sentia dificuldade ou ardor a urinar, se era uma situação recorrente ou se estava grávida. A mesma referiu que já tinha tido uma infeção fúngica uma vez, mas que não era recorrente e não estava grávida, mencionando ainda que tomava a pílula e tinha namorado mas que este não tinha qualquer sintoma.

Perante a sintomatologia apresentada, aconselhei Gino-Canesten® (10 mg/g de clotrimazol), um creme vaginal constituído por um agente antifúngico indicado no tratamento de infeções fúngicas vaginais.^{13,14} Este MNSRM deve ser aplicado 1 vez por dia ao deitar, durante 6 dias, com o auxílio de um aplicador. A importância de ser ao deitar prende-se com o facto de a formulação em creme permanecer no local.

Além da recomendação do creme vaginal, alertei a utente para a relevância da adoção de medidas não farmacológicas e de prevenção, como a utilização de roupa interior de algodão e a sua troca regular, a limpeza com produtos adequados de higiene íntima e sempre “de frente para trás” de forma a evitar que bactérias ou fungos do ânus se desloquem para a vagina ou trato urinário, bem como evitar a utilização de roupa muito justa e de pensos higiénicos diários. A utente interrompeu e afirmou que não teria relações sexuais até se sentir bem, e eu confirmei que seria o melhor para evitar a transmissão ao seu companheiro.^{13,14} Por último, alertei para que caso os sintomas persistissem, a utente deveria ser vista por um médico especialista ou ginecologista.

Umhas semanas mais tarde, a senhora voltou à farmácia por outro motivo e informou-me que a situação tinha ficado resolvida.

Caso 5 – Hipotiroidismo

Uma senhora, com aproximadamente 35 anos, dirige-se à farmácia com uma prescrição médica de Eutirox® 25 mg (levotiroxina sódica) e Cistitone Forte® (vitaminas, minerais e aminoácidos). Ao longo do atendimento, a senhora desabafa que lhe foi diagnosticado hipotiroidismo e que o médico lhe “passou umas cápsulas para o cabelo mas nem sabia se isso funcionava” porque sentia alguma queda nos últimos tempos.

O meu cuidado no aconselhamento deteve-se na relevância de frisar que o Eutirox[®] deveria ser tomado, pelo menos, 30 minutos antes da toma da primeira refeição do dia e que, passadas 8 semanas¹⁵ do início da terapêutica, a senhora deveria realizar novas análises clínicas para verificar se estaria a cumprir o objetivo terapêutico. Relativamente ao Cistitone Forte[®], expliquei que deveria tomar 1 cápsula 2 vezes por dia após as refeições e que este é um suplemento alimentar indicado na queda de cabelo que promove o fortalecimento e crescimento capilar.¹⁶ Referi ainda que tinha algumas utentes que mencionavam que o suplemento, efetivamente, promovia melhorias consideráveis no cabelo. Além disso, o facto de ir iniciar a terapêutica de substituição das hormonas da tiróide iria por si só, com certeza, ajudar a diminuir a queda de cabelo, dado que este é um dos sintomas mais comuns presente em pessoas com hipotiroidismo.

5. Considerações Finais

As farmácias são locais de saúde responsáveis por proporcionar serviços de qualidade e, devido à sua distribuição geográfica e proximidade com a população, contribuem diariamente para a promoção da saúde física e mental dos utentes. Adicionalmente e, na minha perspetiva, a farmácia é a “casa” onde os farmacêuticos efetivamente demonstram de forma visível e palpável a sua essência, a sua magnitude e o valor que acrescentam na sociedade.

Dado o seu carácter prático, o estágio curricular em FC assume-se como uma etapa essencial no nosso percurso enquanto estudantes do MICE e, findado o meu período de estágio, resta-me agradecer a todos os elementos da equipa técnica da FR. Em particular, à Dra. Inês Reis por ter contribuído de forma tão positiva para o meu desenvolvimento profissional e pessoal, e à Sra. Verónica Santos, pela amizade que mantemos.

Por fim, foram meses de muita aprendizagem que guardo com saudade e carinho, tanto pela equipa com que trabalhei diariamente e que me incentivou a exercer de forma exemplar a profissão farmacêutica, como pelos utentes que saíam da farmácia com um sorriso após ter conversado um pouco com eles e ter ajudado a melhorar o seu dia, e a sua saúde.

Referências Bibliográficas

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013.** Jornal Oficial da União Europeia. (2013:2013) 132-170
2. GLINTT - **Sifarma.** [Consult. a 2 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>.
3. OPERAÇÃO LUZ VERDE - **Dispensa de Medicamentos Hospitalares em Farmácias Comunitárias e ao Domicílio. Questões Frequentes.** [Consult. a 3 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Perguntas_frequentes_med_hosp.pdf
4. VALORMED - **Quem somos.** [Consult. a 3 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos>
5. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Xarelto.** [Consult. a 14 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pt.pdf
6. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Eliquis.** [Consult. a 14 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_pt.pdf
7. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Betmiga.** [Consult. a 14 de fevereiro] Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betmiga-epar-product-information_pt.pdf.
8. DERMOTECA - **D'AVEIA® Champô Neutro Pediátrico.** [Consult. a 8 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: https://www.dermoteca.com/pt/higiene-e-hidratacao-bebe-crianca/daveia/champo-neutro-pediatico_p21.html.
9. DUCRAY® - **Anacaps Reactiv.** [Consult. a 8 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://www.ducray.com/pt-pt/anacaps/anacaps-reactiv>
10. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Imodium Rapid®**, atual. 2019. [Consult. a 7 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

11. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Dioralyte® (Sabor Limão)**, atual. 2004. [Consult. a 7 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
12. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Coversyl® 5 mg**, atual. 2021. [Consult. a 12 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
13. GINO-CANESTEN - **Gino-canesten creme vaginal®**. [Consult. a 7 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://www.antifungicos.bayer.pt/produtos/saude-intima-feminina/gino-canesten-creme-vaginal>
14. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Gino-Canesten® creme vaginal**, atual. 2022. [Consult. a 7 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=u-0DeHcZFqMzuHuVj9VJtsWJSALrRqbyF0u6EvNx.fo2>.
15. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Eutirox® 25 mg**, atual. 2022. [Consult. a 10 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
16. CANTABRIA LABS - **Cistitone Forte®**. [Consult. a 11 de fevereiro de 2022] Disponível na Internet: <https://www.cantabrialabs.pt/produtos/dermatologia/capilares/cistitone/cistitone-forte/>

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Merck, S.A.

Estágio sob orientação do Dr. Rui Jorge Varela Gomes

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
AR	Assuntos Regulamentares
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
IF	Indústria Farmacêutica
INFARMED, I.P.	Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
USF	Unidade de Saúde Familiar

I. Nota Introdutória

No âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular” inserida no plano de estudos do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite a realização de um segundo estágio curricular, no seguimento de um estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, na área de maior interesse para o estudante, em Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica (IF), Distribuição Farmacêutica, no Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), entre outros.

Nesta perspetiva, optei pela realização do meu estágio curricular em IF na Merck, S.A., que decorreu entre 17 de janeiro e 31 de março de 2022, sob a orientação do Dr. Rui Gomes, *Business Unit Manager* da área de negócio de *Cardiometabolic Care*.

Considerando a importância inerente a esta oportunidade, é oportuno refletir que os estágios curriculares são o primeiro contacto que o estudante tem com o mercado de trabalho, atendendo que a formação abrangente do MICF permite a integração do recém-mestre em diversas vertentes profissionais. Neste sentido, a execução de um estágio em IF surge como uma mais-valia para o estudante, tanto a nível profissional como pessoal, com a aquisição de competências que de outra forma não seriam alcançadas.

O farmacêutico, enquanto detentor de conhecimentos sobre múltiplas áreas do medicamento, pode ser encontrado não só, mas também, em farmácias, hospitais, laboratórios de análises clínicas, e em inúmeros departamentos da IF, logo, existe toda uma diversidade de funções passíveis de serem exercidas pelo mesmo, sendo que o estágio curricular tem um papel preponderante no que diz respeito à preparação do estudante para o seu futuro profissional.

A IF permite solucionar diversas lacunas terapêuticas através da inovação farmacológica e tecnológica e continua diariamente a contribuir para o bem-estar físico, e mental, de todos os doentes que necessitam de fármacos ou dispositivos médicos no seu dia-a-dia. É necessário garantir que o medicamento é eficaz, seguro, tem qualidade e constitui um benefício para aqueles que o utilizem e, também, para os profissionais de saúde que com ele contactam.

O presente relatório visa a apresentação de uma reflexão honesta do estágio curricular elaborado de acordo com uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), em que são avaliados os pontos fortes e pontos fracos, e as oportunidades e ameaças, sentidos e vivenciados ao longo de mais de dois meses de estágio.

2. Contextualização da Merck, S.A.

A Merck KGaA, enquanto empresa multinacional, é a IF e química mais antiga do mundo e a sua origem remete-nos para 1668, ano em que Friedrich Jacob Merck adquire a “Farmácia do Anjo”. Nesta época, eram utilizados compostos medicinais para preparação de algumas formulações e a farmácia foi sendo trespassada de geração em geração. Com o passar dos anos, este negócio foi evoluindo e em 1900 eram produzidos cerca de 10.000 fármacos, já sob a responsabilidade de Heinrich Emanuel Merck. A partir daí, deu-se a expansão global da Merck, sendo que atualmente atua como EMD Serono nos Estados Unidos da América e Canadá e como Merck Group na Europa. Atualmente, o fabrico de medicamentos do grupo Merck na Europa ocorre em Darmstadt na Alemanha - onde se situa a casa-mãe - em Aubonne na Suíça, Bari em Itália, Semoy em França, e Barcelona em Espanha.¹

É ainda relevante destacar que, aos dias de hoje, a família Merck continua a ser a acionista maioritária da companhia e que todas as 13 gerações contribuíram para a progressão da empresa.²

Contando com 354 anos de existência e mais de 60.000 funcionários em 66 países, a Merck opera em três áreas primordiais: *Healthcare*, *Life Science* e *Performance Materials*.² Em Portugal, a sucursal Merck, S.A. é a representante nacional do Merck Group e atua na área de *Healthcare* que detém um vasto portfólio de soluções terapêuticas, estando localizada na rua Alameda Fernão Lopes em Miraflores, Algés, Lisboa. O setor de *Healthcare* envolve diversas áreas terapêuticas como a Medicina Geral (onde se inclui a área de *Cardiometabolic Care*), Endocrinologia, Oncologia, Fertilidade, Neurologia e Imunologia.³

A curiosidade científica exponencial é o que move o grupo Merck, que prima pela diferença na vida de milhões de pessoas todos os dias, e o seu lema “*as one for patients*” contribui para a melhoria da qualidade de vida e longevidade dos doentes.

3. Departamento Comercial e o *Marketing* na Indústria Farmacêutica

O departamento Comercial da área de negócio de *Cardiometabolic Care* é liderado pelo Dr. Rui Gomes, *Business Unit Manager*, e conta também com o Sr. Nuno Silva, *Brand Lead* e Sra. Madalena Diniz, assistente do departamento. Mais recentemente, juntou-se à equipa a Sra. Catarina Faria, enquanto *Junior Product Manager*.

O *marketing* enquanto processo de planeamento e execução de estratégias para satisfazer determinados objetivos organizacionais, visa a maximização do lucro para a companhia. Desta forma, é pretendido que se estabeleçam relações de troca mutuamente benéficas, com os seus clientes ou *stakeholders*.

Uma das regras basilares para um departamento de *Marketing* ter sucesso é o conhecimento do mercado farmacêutico. É impreterível estar atento ao mercado, concorrentes e segmento de mercado em que nos situamos e reconhecer as oportunidades, pois, só com este conhecimento, é que se torna possível saber onde competir (estratégia), como competir (tática) e quando competir (momento certo). A primeira parte de um processo de *marketing* engloba análises - análise do mercado, crescimento, *market share*, análise de pontos a melhorar e, posteriormente, a definição de uma estratégia com vista a cumprir determinados objetivos. Quando existe um conhecimento do mercado em que se opera e das forças e fraquezas internas, é possível explorar determinados pontos e assim traçar uma abordagem.

É importante referir ainda que as marcas farmacêuticas têm características diferentes das marcas de consumo, pois o mercado farmacêutico tem particularidades únicas que as limitam como a prescrição médica e a regulamentação da comunicação em saúde, ou seja, existem determinados agentes intermediários entre a IF e o consumidor final.

Relativamente ao posicionamento estratégico da companhia, a especialização em áreas terapêuticas como a hipertensão, a diabetes *mellitus* ou o hipotiroidismo, tornou possível a penetração e reconhecimento da Merck enquanto empresa líder. Foi valoroso observar como se desenvolve na prática o *marketing* na IF.

Aquando da minha pesquisa prévia sobre a empresa alguns meses antes, deparei-me com os valores defendidos pela Merck, S.A., entre eles, a integridade, o respeito e a transparência. O contacto com um departamento Comercial foi algo completamente novo para mim, pelo que não sabia qual seria a estratégia adotada pela Merck, S.A., e questionava-me sobre isso. Apesar da tentativa de ir sem ideias pré-concebidas sobre um departamento Comercial, há sempre uma parte de nós que questiona como será a posição de uma empresa líder relativamente às vendas dos seus produtos e ao lucro obtido.

Na minha opinião, quando se comunica sobre saúde o que se deve transmitir acima de tudo é a verdade baseada em evidência científica. Foi agradável verificar que existe uma preocupação intrínseca com o bem-estar do doente, além do desenvolvimento da melhor abordagem possível para cada *stakeholder*, de forma a passar uma mensagem clara sobre o valor acrescentado e benefício dos produtos Merck.

4. Análise SWOT

De acordo com as Normas Orientadoras de Estágio definidas pela FFUC, o relatório de estágio deve incluir a apresentação de uma análise SWOT, tendo em linha de consideração a preservação da confidencialidade e sigilo requeridos face aos assuntos assinalados.

4.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

4.1.1 Formações *onboarding* – Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e *Market Access*

A possibilidade que me foi proporcionada de contactar pontualmente com os diversos departamentos através de formações com os responsáveis de Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares (AR) e *Market Access*, permitiu-me ter uma visão sobre as diversas áreas de atuação do farmacêutico na IF. Adicionalmente, participei em outras formações, nomeadamente com o departamento Financeiro, Médico, de *Supply Chain* e de *Business Innovation*. Foi através destas reuniões que pude conhecer outros colaboradores da companhia, dado que inicialmente praticamente todos se encontravam em teletrabalho, e ainda cimentar os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia, bem como Assuntos Regulamentares do Medicamento.

A Farmacovigilância “desde sempre” esteve presente no ciclo de vida de um medicamento e não termina com a sua Autorização de Introdução no Mercado (AIM), antes pelo contrário, quando o medicamento é lançado no mercado, este vai estar exposto a um número muito maior de doentes, pelo que frequentemente são descobertos efeitos adversos até então não identificados. E porquê “desde sempre”? O acidente da talidomida, ocorrido nos anos 60, surge como um marco importantíssimo para o desenvolvimento dos Sistemas de Farmacovigilância a nível mundial. Nos Estados Unidos, a tão conhecida *Food and Drug Administration* (FDA) e, na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA) trabalham diariamente para garantir que os tratamentos são seguros para os doentes, além de demonstrarem qualidade e eficácia. Não há nenhum medicamento que seja 100% isento de efeitos secundários mas, na farmacovigilância, tem de se garantir a manutenção de um perfil de benefício-risco

favorável ao longo do tempo e devem ser adotadas medidas de minimização de risco, se necessário, que permitem uma atenção especial, por parte dos profissionais de saúde e doentes, a potenciais efeitos adversos.

Relativamente ao departamento de AR da Merck, S.A., este é responsável por fazer a submissão ao INFARMED, I.P. de novos medicamentos e alterações necessárias no que diz respeito a medicamentos que já estão no mercado, fazer a aprovação de materiais promocionais e materiais de embalagem, estabelecer estratégias regulamentares de acordo com os objetivos comerciais, atuar como elemento de ligação da indústria com as autoridades reguladoras e proceder à manutenção de AIM dos produtos já aprovados.

Atendendo que só é possível publicitar medicamentos sujeitos a receita médica junto dos profissionais de saúde, os materiais promocionais têm de ser comunicados no *site* do INFARMED, I.P. e existe regulamentação rigorosa relativa a esta comunicação.⁴ Enquanto titular de AIM, a Merck, S.A tem de assegurar que os materiais têm por base o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos produtos e que estes são equilibrados, verdadeiros, e que possuem determinada bibliografia. Para este efeito, é necessário ter em consideração a legislação nacional, o Código Deontológico da Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA)⁵ e as políticas e procedimentos da Merck, S.A. Neste sentido, o departamento de AR trabalha lado a lado com a área Comercial em função dos materiais promocionais e atualização de produtos; com a área Médica, devido a alterações no RCM, discussão em conjunto sobre os materiais promocionais e resposta a questões provenientes de doentes ou profissionais de saúde; com o departamento de Farmacovigilância que também está por dentro do RCM a nível de efeitos adversos; e, ainda, com o departamento de *Market Access*, uma vez que, parte da informação do *dossier* para submissão de pedido de comparticipação ao INFARMED, I.P. é dada pela área de AR.

A vertente de *Market Access* surge como uma saída profissional relativamente recente, visto que advém de uma necessidade percecionada pela IF com o objetivo de proceder à avaliação económica de um medicamento, além da sua avaliação farmacoterapêutica. Neste caso, além do medicamento ter de demonstrar eficácia, qualidade e segurança, deve ainda demonstrar vantagem farmacoeconómica. Por conseguinte, este departamento é o responsável pela submissão dos pedidos de utilização e financiamento das tecnologias de saúde, seja através de avaliação prévia hospitalar ou comparticipação, respetivamente. Para tal fim, as tecnologias de saúde são comparadas com outras previamente existentes e são ainda negociados os preços das mesmas, sendo que uma IF inovadora pretende obter valor terapêutico acrescentado para o seu produto, uma vez que é o cenário mais otimista que consente a obtenção um preço superior relativamente ao seu comparador.

Efetivamente, estas formações foram muito úteis e permitiram que eu colocasse questões relacionadas com a área farmacêutica que foram discutidas em algumas unidades curriculares do MICF. Por outro lado, estas foram igualmente benéficas para a minha integração na empresa.

4.1.2 Reunião de Ciclo

Poucos dias depois de iniciar o meu estágio curricular, tive a oportunidade de assistir à primeira Reunião de Ciclo do ano de 2022, tendo sido este o meu primeiro contacto mais impactante com o mercado farmacêutico, na Merck, S.A. Um dos aspetos positivos a apontar foi a organização dos temas a discutir ao longo dos três dias de reunião. Inicialmente foi feito um balanço de 2021, seguidamente foi abordada a estratégia para 2022 de cada produto e, posteriormente, foi feito um aprofundamento da estratégia para cada produto com treinos práticos, de forma a definir qual o melhor método a implementar e apresentar aos profissionais de saúde.

Positivamente, o ambiente acolhedor sentido e a forma cuidadosa como fui recebida por todos na reunião foi exemplificativo do *modus operandi* da empresa e dos seus colaboradores, uma vez que, todos se esforçaram para que a minha integração fosse otimista e garantiram que compreendia os temas que estavam a ser discutidos.

Em suma, sinto que estes três dias de reunião foram bastante proveitosos para mim e o balanço é muito positivo, pois tive a honra de poder assistir a uma das reuniões mais importantes do ano e onde pude aprender imenso. As bases de *marketing* que temos enquanto estudantes de farmácia não são muito extensas e poder ver como se processa tudo na prática foi muito esclarecedor e, ao mesmo tempo, uma novidade.

Posteriormente, pude assistir à Reunião de *Feedback* de implementação das estratégias definidas na Reunião de Ciclo, em que o Dr. Rui Gomes recolheu o parecer dos Gestores de Comunicação em Saúde em relação às reações e argumentação dos profissionais de saúde que visitaram.

4.1.3 Visitas com os Delegados de Informação Médica

De forma a poder experienciar o dia-a-dia dos Delegados de Informação Médica, o Dr. Rui Gomes mobilizou-se no sentido de me providenciar o acompanhamento ao terreno com a Sra. Vera Andrade, Sr. Filipe Reis e Sra. Elisa Lemos, mais concretamente, Gestores de Comunicação em Saúde. Nestes três dias de visitas foi-me possível conhecer as Unidades de

Saúde Familiar (USF) de Colares e de Oeiras e, ainda, o Hospital das Forças Armadas de Lisboa e o Hospital de Santa Maria.

As visitas consistiam, maioritariamente, na manutenção da relação entre médicos ou farmácias e a IF, através da comunicação de informação pertinente sobre os produtos que a Merck, S.A. detém no que diz respeito à área das doenças cardiometabólicas. Neste contexto, é fundamental a adequação da visita a cada profissional de saúde, mediante o conhecimento prévio do mesmo e as relações pré-estabelecidas.

Os conteúdos informativos demonstrados são, numa primeira fase, delineados e aprovados por três departamentos: *Marketing*, Médico e Assuntos Regulamentares. A estratégia adotada em relação aos conteúdos é uma estratégia de comunicação *omnichannel*, o que significa que o conteúdo é personalizado ao utilizador de cada canal, sendo deste modo a informação direcionada consoante a farmácia, hospital, e médico especialista com quem se comunica, visto que diferentes canais têm diferentes necessidades. Além disso, o *feedback* recolhido destas visitas é frutífero para gerir expectativas em relação aos objetivos internos.

Em última análise, estas visitas permitiram que contactasse com a realidade das posições de “terreno” que existem em todas as empresas, seja no departamento de Comercial e *Marketing*, Médico, ou noutros que assim o exijam.

4.1.4 Regime híbrido

Adicionalmente, considero positiva a possibilidade, desde o primeiro dia, de poder ir ao escritório alguns dias por semana, o que, comparativamente a muitos dos meus colegas a realizar estágios curriculares em IF e que ficaram restringidos ao teletrabalho durante todo o período de estágio, surge como um ponto benéfico para a minha integração e adaptação. Apesar de irem poucos colaboradores da filial ao escritório, consegui contactar com alguns deles e creio que isto me permitiu perceber como funciona a dinâmica presencial e ter uma visão mais clara sobre o dia-a-dia do que é trabalhar numa IF sem unidade de produção.

4.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

4.2.1 Aplicação de conhecimentos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Atendendo as temáticas e assuntos desenvolvidos no departamento Comercial e as tarefas que realizei ao longo dos meses de estágio, sinto que não consegui aplicar muitos dos conhecimentos do MICF, devido ao facto de ser uma área intimamente interligada a cursos de *marketing* e gestão. Nesse aspeto, só consegui interligar os temas abordados à unidade

curricular de “Comunicação e Marketing Farmacêutico” lecionada no quinto ano do MICF. Contudo, tenho perfeita consciência que, a título de exemplo, o departamento de Assuntos Regulamentares, o departamento Médico, de Farmacovigilância e *Market Access* eram liderados por farmacêuticos, o que evidencia a importância do nosso papel na IF.

4.2.2 Plano de estágio

Na minha perspetiva, um detalhe menos positivo foi a ausência de um plano de estágio que delineasse as tarefas que iria executar ao longo das semanas. Este facto resultou da transição de uma colaboradora de outro departamento para o departamento Comercial no mês de dezembro, algo que não estaria inicialmente previsto no momento em que aceitaram o meu estágio curricular. Deste modo, por ser uma pessoa mais experiente e dentro dos assuntos da empresa, as funções que eu poderia ter contribuído ficaram atribuídas a essa mesma colaboradora. Todavia, e a fim de colmatar esta situação, o Dr. Rui Gomes empenhou-se para que o estágio continuasse a ser vantajoso no meu percurso académico enquanto estudante do MICF, e fê-lo através da marcação de formações com os diversos departamentos e visitas com os Gestores de Comunicação em Saúde.

4.3 Oportunidades (*Opportunities*)

4.3.1 Exposição ao mundo da Indústria Farmacêutica

Embora não tenha sido o meu primeiro contacto com a IF, foi o primeiro contacto com uma multinacional com uma forte componente de inovação e desenvolvimento de soluções terapêuticas, o que permitiu perceber a dinâmica temporal e organizacional que ocorre na IF desde que os produtos estão em *pipeline* até começarem a ser trabalhados no terreno.

Ciente da oportunidade que nos concedem de realizar um estágio noutra área do medicamento, considero que a exposição ao dia-a-dia da IF é uma oportunidade para o estudante desenvolver novas *soft* e *hard skills* e também, em parte, pode ser uma mais-valia para a entidade que o acolhe. Embora os finalistas do MICF ainda se encontrem num período “embrionário” no que diz respeito à experiência em IF, os estudantes podem contribuir positivamente para a empresa, trazer novas ideias e identificar problemas e soluções devido à sua visão externa e crua. Neste aspeto, o Dr. Rui Gomes sempre referiu que se houvesse algo que eu considerasse importante mencionar, em relação a algo que eu achasse que estava errado ou que poderia ser feito de outra forma, para o fazer, pois seria muito interessante para o departamento ter esse *feedback* de uma pessoa que ainda não está dentro “no meio”.

4.3.2 Desenvolvimento de competências informáticas

Os programas de produtividade e *software* que utilizei foram essencialmente o *Outlook* e o *Microsoft Teams*, como sistemas de comunicação preferenciais, e o *Microsoft Word* e *Excel*, para a criação de documentos e uma base de dados. De facto, uma das tarefas que me ocupou algum tempo foi a criação de uma base de dados em *Excel* com informações relevantes que o departamento necessitava. Certamente, esta tarefa incentivou o desenvolvimento das minhas competências informáticas relativamente a programa.

4.4 Ameaças (*Threats*)

4.4.1 Dificuldade de empregabilidade e estabilidade

Algo que pude constatar ao longo do tempo é que existe uma certa dificuldade para recém-mestres no que concerne ao ingresso no mercado de trabalho na área da IF. Isto é, existe alguma recetividade por parte das empresas na aceitação de estágios curriculares, mas isso não significa que será necessariamente uma “porta aberta” para um futuro estágio profissional. Não obstante, os processos de recrutamento para os estágios profissionais são demorosos e muitas das vezes, os candidatos não obtém qualquer resposta.

Além disso, atualmente o que se verifica nas camadas mais jovens é uma certa instabilidade associada ao local de trabalho, permanecendo pouco tempo no mesmo sítio, o que, tenho de confessar, tem tanto de desafiante como de incerto. Neste caso, os colaboradores da Merck, S.A. com mais anos de casa surgem como um *outlier*, dado que muitos trabalham na empresa há mais de 15 anos, mas não é algo que se verifique com frequência nos tempos que correm.

5. Considerações Finais

Consciente da importância deste estágio curricular, a par com o estágio em Farmácia Comunitária, esta foi uma experiência crucial no meu percurso, de forma a complementar a excelente formação académica facultada pela Faculdade de Farmácia. Tendo por base o facto de que a IF sempre foi uma área que suscitou o meu interesse, considero que esta foi uma oportunidade inigualável e estimulante que me expôs a desafios do mundo profissional.

Terminado o meu estágio em IF, o balanço do meu percurso na Merck, S.A. é bastante positivo, não fosse esta uma multinacional de renome, reconhecida como “*Great Place to Work*” em 2022. É importante realçar que nada disto seria possível sem a equipa que tão bem me acolheu ao longo destes quase três meses e que quero agradecer, mais uma vez, pela disponibilidade e amabilidade com que fui recebida, bem como pelos ensinamentos aprendidos. Em particular, ao Dr. Rui Gomes e Carla Pinto por me terem prontamente aceite, bem como à Madalena, ao Nuno, e aos Gestores de Comunicação em Saúde que me ajudaram e esclareceram todas as dúvidas que tinha. Sem dúvida, foi uma experiência muito enriquecedora tanto a nível académico, como pessoal, que proporcionou uma melhoria das minhas capacidades comunicativas e de trabalho de equipa.

Por fim, resta-me agradecer à FFUC, em particular à Professora Doutora Isabel Vitória e ao Sr. David, por proporcionarem aos estudantes estas vivências e moverem-se no sentido de que tudo fique acordado com as indústrias ou outras instituições envolvidas.

Referências Bibliográficas

1. Oliveira, J. P. - **350 anos: Breve História de 350 anos de Sucesso**. 1ª Ed. Lisboa, 2019.
2. MERCK - **The Vibrant Science & Technology Company**, atual. 2022. [Consult. a 17 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://www.merckgroup.com/en.html>
3. MERCK - **Empresa | Merck Portugal**, atual. 2018. [Consult. a 18 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://www.merckgroup.com/pt-pt/company.html>
4. INFARMED, I.P. - **Publicidade de medicamentos**. [Consult. a 21 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/publicidade-de-medicamentos>
5. APIFARMA - **Deontologia**, atual. 2021. [Consult. a 19 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://www.apifarma.pt/quem-somos/deontologia-apifarma/>

PARTE III

Monografia

“A diabetes *mellitus* tipo 2 e a psoríase – O que têm em comum?”

Sob orientação da Professora Dra. Sónia Silva Santos

Lista de Abreviaturas

AMPK	<i>5' Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase</i>
AR	Artrite Reumatóide
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
GLUT-4	<i>Glucose Transporter 4</i>
GWAS	<i>Genome-wide Association Studies</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment of Insulin</i>
IFN-α	<i>Interferon-α</i>
IFN-γ	<i>Interferon-γ</i>
IGF	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
IKK-β	<i>Inhibitor of nuclear factor Kappa-B Kinase subunit-β</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IMC	Índice Massa Corporal
IMID	<i>Immune-mediated Inflammatory Disease</i>
IMQ	Imiquimod
IRS-1	<i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
JNK	<i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
NF-κB	<i>Nuclear Transcription Factor Kappa-B</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PDK1	<i>Phosphoinositide-dependent Kinase-1</i>
PIP2	<i>Phosphatidylinositol 4,5-biphosphate</i>
PIP3	<i>Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PKB	<i>Protein Kinase B</i>
QUICKI	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SH2	<i>Src Homology 2</i>
SOCS3	<i>Suppressor Of Cytokine Signaling-3</i>
TA	Tecido Adiposo
TAG	Triacilgliceróis
Th1	T-helper 1

Th17	<i>T-helper 17</i>
TLR	<i>Toll-like Receptor</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

Resumo

Antigamente acreditava-se que a diabetes *mellitus* e a psoríase seriam duas doenças distintas, sem qualquer tipo de interligação. Atualmente, estudos emergem no sentido de compreender a ligação fisiopatológica entre as duas doenças, uma vez que descobertas recentes demonstram que os doentes com psoríase apresentam um maior risco de desenvolver outros distúrbios sistêmicos, nomeadamente a diabetes *mellitus*. Esta compreensão urge de forma a descobrir, possivelmente, novas abordagens terapêuticas. O presente documento tem como objetivo abordar as duas patologias, a componente inflamatória que abrange ambas, bem como mencionar os possíveis benefícios na resistência à insulina por parte da terapêutica anti-psoriática, mais precisamente, os anti-TNF- α .

Palavras-chave: Psoríase, diabetes, resistência à insulina, tecido adiposo, citocinas, terapêutica farmacológica.

Abstract

It was once believed that diabetes mellitus and psoriasis were two distinct diseases, without any type of connection. Nowadays, studies are emerging to understand the pathophysiological link between the two diseases, as recent findings show that psoriasis patients present a higher risk of developing other systemic disorders, namely diabetes mellitus. This understanding is urgently needed in order to discover, possibly, new therapeutic approaches. This paper aims to address the two diseases, the inflammatory component that encompasses both, as well as mention the possible benefits on insulin resistance from anti-psoriatic therapy, more precisely, anti-TNF- α .

Keywords: Psoriasis, diabetes, insulin resistance, adipose tissue, cytokines, drug therapy.

I. Introdução

A diabetes *mellitus* é um distúrbio metabólico que apresenta episódios de hiperglicémia como consequência de uma produção insuficiente de insulina e/ou resposta inadequada a esta hormona por parte do organismo e que afeta, segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 422 milhões¹ de pessoas em todo o mundo.² Esta doença é uma das principais causas de morte a nível mundial e apresenta-se essencialmente sob 2 tipos: diabetes *mellitus* tipo 1 (DMI) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), embora exista ainda a diabetes *mellitus* gestacional e outros tipos específicos de diabetes mais incomuns.¹

Por outro lado, a psoríase é uma doença inflamatória crónica, não contagiosa, que afeta 2 a 3%³ dos cidadãos em todo o mundo e que se manifesta, na maioria dos casos, através do aparecimento de placas eritematosas vermelhas, salientes, com escamas brancas ou prateadas. A sua etiologia ainda não é totalmente conhecida⁴ mas, é consenso geral que esta doença inflamatória é imuno-mediada e resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais sendo, por isso, multifatorial. Apesar de geneticamente pré-determinada existem determinados fatores que surgem como *triggers* e desencadeiam a sua manifestação.^{5,6}

Inicialmente acreditava-se que a psoríase consistia numa doença que apenas afetava a pele, no entanto, nos últimos anos, revelou-se como uma patologia que apresenta uma inflamação sistémica de base incontestável, relacionada com diversas comorbilidades e condições médicas preocupantes além da artrite psoriática, como é o caso da síndrome metabólica e das doenças cardiovasculares, bem como do fígado gordo não-alcoólico, doença de Chron e depressão. Neste sentido, recentemente diversos estudos sugerem que os doentes com psoríase demonstram uma maior prevalência de fatores de risco cardiovascular, como a diabetes *mellitus*, a dislipidémia, a hipertensão e a obesidade, devido ao carácter inflamatório da doença. Todos estes distúrbios que podem coexistir contribuem para a morbilidade e mortalidade dos doentes, sendo a sua esperança de vida substancialmente reduzida devido à contribuição da inflamação crónica, em particular nos doentes com psoríase grave e doenças cardiovasculares.⁷⁻¹¹

A presente monografia, focar-se-á na DM2, mais concretamente como a sua componente inflamatória e a resistência à insulina se correlaciona com a psoríase, e, ainda, referir de que forma a terapêutica anti-psoriática, nomeadamente os antagonistas do factor de necrose tumoral α (*Tumoral Necrosis Factor- α* , TNF- α), podem ser benéficos no combate à resistência à insulina presente no diabético tipo 2 obeso. Note-se que as citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel determinante na fisiopatologia destas doenças e é do conhecimento clínico que as doenças inflamatórias são acompanhadas de diversos distúrbios metabólicos,

como a hiperglicemia e a resistência à insulina.¹² É importante referir que o mecanismo exato pelo qual a psoríase se associa à DM2 ainda permanece por esclarecer.¹³ No entanto, o objetivo será identificar o que potencialmente poderá interligar ambas as patologias.

2. A Diabetes

A homeostase da glucose - fonte de energia - é essencial para manter um equilíbrio entre a ingestão calórica e as necessidades metabólicas do organismo, sendo esta conseguida por duas hormonas - a insulina e o glucagon. Atendendo a que a produção e secreção de insulina é um processo essencial para a manutenção deste equilíbrio, qualquer alteração que ocorra no seu percurso, seja na sua expressão, função ou sinalização, irá conduzir a uma desregulação metabólica que pode motivar o surgimento da diabetes.^{14,15}

A presença contínua de hiperglicémias que ocorre na diabetes acaba por conduzir a uma enormidade de complicações preocupantes que põem seriamente em causa a qualidade de vida dos doentes. É imprescindível a gestão adequada da doença, de forma a minimizar sintomas e futuras disfunções resultantes de hiperglicémias descontroladas, ou até hipoglicémias consequentes da terapêutica.^{14,15}

2.1 Diabetes mellitus tipo 2

Relativamente à DM2, este é o tipo mais comum de diabetes, constituindo cerca de 90% dos casos e no qual existe uma alteração na produção e/ou resistência persistente à insulina, isto é, os tecidos não são responsivos à insulina que o organismo produz.^{14,16,17} Desta forma, a DM2 muitas vezes associada à obesidade, a uma vida sedentária e a predisposição genética, resulta em resistência à insulina com hiperglicémias marcadas mas, também, hiperinsulinémias como mecanismo compensatório inicial de forma a manter os níveis glicémicos adequados.^{18,19} Contudo, por mais insulina que o organismo produza, esta acaba por não exercer o seu efeito por incapacidade dos tecidos insulino-dependentes de responder adequadamente à insulina existente e, ao longo do tempo, esta resistência começa a estar associada a hipoinsulinémias por glucotoxicidade das células β pancreáticas.

2.2 Manifestações clínicas e complicações

Na DM2 os sintomas tornam-se notórios com uma hiperglicemia descontrolada persistente, o que, conseqüentemente, vai provocando danos ao longo do tempo. Neste sentido, o que acontece na grande maioria das vezes é que o diagnóstico só é feito muitos

anos depois da instalação da hiperglicemia crônica e quando já existe a manifestação de complicações, daí a prevenção e o rastreio precoce ser crucial nestes doentes.

As complicações da diabetes incluem lesões microvasculares, como a retinopatia, nefropatia e neuropatia; lesões macrovasculares que estão relacionadas com as doenças cardiovasculares como a doença arterial coronária, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral; e, ainda, infeções e disfunção sexual.¹⁴ Isto acontece porque se por um lado nos tecidos insulino-dependentes, para que a glucose entre dentro da célula, é necessário que a insulina atue, em tecidos não insulino-dependentes, como nos glóbulos vermelhos, nervos e vasos sanguíneos, a glucose entra livremente para dentro da célula por difusão facilitada, conduzindo a uma situação de glucotoxicidade que promove o desenvolvimento das complicações supramencionadas.

3. A Psoríase

A psoríase manifesta-se em dois fenótipos: a que aparece antes dos 40 anos - *early onset* ou tipo 1 - e a que surge após os 40 anos - *late onset* ou tipo 2 - e ocorre, de igual modo, em homens e mulheres.^{20,21} Os *triggers* ou fatores desencadeantes impactam variavelmente cada indivíduo e podem ser infeções (particularmente por estreptococos), *stress*, aumento do peso e obesidade, consumo de álcool, fármacos (como os beta-bloqueantes, antimaláricos ou anti-inflamatórios não-esteróides) e outros fatores não-específicos, como uma queimadura solar ou outros danos na pele.^{6,11,20}

As placas psoriáticas descamativas resultam da rápida hiperproliferação dos queratinócitos e da interação com o sistema imunitário, isto é, existe uma combinação entre a hiperproliferação e uma inflamação sistémica crónica, com infiltração de diversas células do sistema imunitário. A nível histológico, é possível verificar alterações características na epiderme e na derme: aumento da espessura da epiderme, que resulta da rápida proliferação dos queratinócitos; diminuição da espessura da camada granulosa; aumento da espessura do estrato córneo por excesso de deposição de queratina; queratinização anormal devido a retenção dos núcleos pelos queratinócitos resultante da sua diferenciação excessiva; cristas epidérmicas alongadas que consistem em prolongamentos que se estendem entre as papilas dérmicas; e, ainda, dilatação dos vasos sanguíneos na derme que alcança as papilas dérmicas, o que resulta no eritema visível.^{6,11}

Por norma, as recidivas ou crises psoriáticas ocorrem de forma espontânea pois, tendo a doença uma forte componente emocional, o *stress* e as situações imprevisíveis do dia-a-dia podem desencadear, a qualquer momento, novas lesões. Esta condição tem um impacto

bastante prejudicial na qualidade de vida dos doentes, tanto a nível físico (pelos sintomas de prurido, dor devido às fissuras dolorosas e hemorragia), como psicológico e social, com repercussões negativas no seu dia-a-dia. Estes doentes, literalmente “sentem na pele” o estigma da sociedade que não está devidamente informada e familiarizada com o tema.^{11,20,22}

3.1 Formas clínicas

Tendo em consideração a extensão e particularidades das lesões na superfície corporal, é possível classificar distintivamente subtipos da doença. Assim, esta dermatose apresenta diferentes fenótipos clínicos, sendo a mais frequente a psoríase em placas ou *vulgaris*. A extensão de pele lesada é variável, uma vez que podem surgir lesões numa zona localizada ou podem estender-se consideravelmente, no entanto, aparecem mais frequentemente no couro cabeludo, joelhos, cotovelos e região lombar. Como é possível verificar no Anexo I, as lesões podem ocorrer em qualquer região da pele mediante o subtipo manifestado.^{11,20,23}

3.2 Complicações e comorbilidades

No que diz respeito às complicações associadas à psoríase, 10 a 40% dos doentes acabam por desenvolver artrite psoriática²⁰ que corresponde à inflamação das articulações. Na vasta maioria dos casos, a doença articular revela-se após o aparecimento da psoríase, contudo, pode raramente verificar-se na ausência de psoríase prévia. A doença articular ocorre com maior frequência em indivíduos caucasianos, tal como a psoríase, e afeta sobretudo as articulações das mãos, pés, joelhos e anca. Esta artrite é dolorosa e acompanhada por rigidez matinal e limitações nos movimentos por dificuldade na mobilização das articulações, podendo ainda causar a deformação das mesmas.²⁴

Hoje em dia, além da artrite psoriática, existem dados significativos que destacam a presença de diversas comorbilidades em doentes com psoríase, nomeadamente a diabetes *mellitus*. Na verdade, ambas as doenças surgem como comorbilidades uma da outra e ambas são vistas como um fator de risco quando está presente a outra das patologias. Esta ligação parece relacionar-se com os fatores ambientais, inflamatórios e com a insulinoresistência.^{21,25,26}

3.3 Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica na psoríase visa a diminuição dos sintomas e recidivas, uma vez que, até ao momento, permanece sem cura definitiva. As estratégias terapêuticas devem ter em consideração a severidade da doença (sintomatologia e extensão das lesões), a presença

de artrite psoriática e outras comorbilidades existentes, e devem promover a remissão no máximo de tempo possível, bem como aumentar a qualidade de vida dos doentes.^{20,27-30} A presença de psoríase leve a moderada é geralmente tratada com recurso aos tratamentos tópicos e fototerapia e, na prática, a combinação de diversas estratégias terapêuticas é frequentemente utilizada, como a conjugação entre a terapia tópica, sistémica e a fototerapia, com o objetivo de obter um maior controlo sintomatológico em casos mais complicados.^{24,31} Destacando os avanços no que diz respeito ao conhecimento da fisiopatologia da doença, estes permitiram o desenvolvimento de novas opções terapêuticas direcionadas, seguras e altamente eficazes, que apresentam um risco menor de toxicidade - a terapêutica biológica.^{27,30}

A terapêutica biológica foi uma r(evolução) no que se refere ao tratamento da psoríase e surgiu devido aos conhecimentos fisiopatológicos e avanços biotecnológicos ao longo dos últimos anos. Os novos medicamentos com mecanismos de ação inovadores têm sido aprovados como terapêuticas a serem aplicadas desde que os doentes cumpram determinados critérios, como por exemplo: a falha na resposta a pelo menos duas das terapêuticas *standart*; a apresentação de um Índice de Severidade e Área da Psoríase (*Psoriasis Area and Severity Index, PASI*) elevado; ou, que tenham de forma recorrente recidivas e psoríase persistente. Assim, a terapêutica biológica aplica-se nos casos em que os doentes apresentam psoríase moderada a grave e nos quais a abordagem convencional não se demonstrou eficaz, seja por falha de resposta, contraindicação ou intolerância.²⁸⁻³⁰ Estes fármacos englobam anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, a fim de inibirem a ação de substâncias pró-inflamatórias, dado que têm especificidade contra alvos presentes nas vias inflamatórias envolvidas, nomeadamente, nas duas vias determinantes para a cronicidade e inflamação das placas psoriáticas: a sinalização do TNF- α e o eixo interleucina-23/interleucina-17 (*Interleukin, IL*).^{9,29,30}

Segundo a Norma da Direção-Geral da Saúde, atualizada em 2014, os anticorpos anti-TNF- α (adalimumab, etanercept e infliximab) e o inibidor da IL-12/23 (ustecinumab) são as terapêuticas biológicas de primeira linha em doentes com psoríase, sendo os anticorpos anti-TNF- α utilizados em doentes com ou sem artrite psoriática.²⁸

4. Prevalência Diabetes *mellitus* - Psoríase

Há mais de meio século que a associação destas duas condições clínicas tem sido analisada, como se pode verificar através de dezenas de estudos desenvolvidos com o objetivo final de avaliar a prevalência e associação entre a psoríase e a diabetes *mellitus*. De facto, em 1966, Brownstein iniciou esta discussão, sendo que na altura ainda não existia evidência clínica e estudos significativos neste sentido.³²

Em 2013, entre 27 estudos observacionais, 22 confirmaram a associação entre as duas patologias. Armstrong *et. al* destacaram que os estudos envolvidos sugeriam que a psoríase está associada a um aumento de 59% na prevalência de diabetes e a um risco aumentado de 27% relativamente ao seu desenvolvimento em doentes com psoríase.³³ De forma idêntica, outra meta-análise incluiu 44 estudos observacionais e os seus resultados indicaram que os doentes com psoríase e artrite psoriática apresentavam um maior risco de DM2, risco este que aparentou ser mais elevado de modo proporcional à duração e gravidade da doença, ou seja, doentes diagnosticados há mais anos e que apresentavam doença moderada a grave possuíam um maior risco de desenvolvimento de DM2.³⁴ Ainda nesse mesmo ano, um estudo coorte concretizado junto da população dinamarquesa ao longo de 13 anos e que incluiu mais de 45.000 doentes com psoríase moderada e mais de 6000 doentes com psoríase severa, constatou que esta patologia implicava uma maior incidência das taxas de diabetes *mellitus de novo*, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular. Neste sentido, os dados obtidos sublinham a possível sobreposição dos mecanismos fisiopatológicos das duas patologias.³⁵ Mais recentemente, em 2019, uma meta-análise que reuniu 38 estudos e um número significativo de casos de doentes e controlos confirmou o risco aumentado de diabetes *mellitus* em doentes diagnosticados com psoríase.⁴

Em concordância com estes dados, Ikumi *et al.* afirmaram que a associação entre as duas doenças depende da severidade da psoríase, tendo em conta que a intensidade da doença se correlaciona com a presença de elevados níveis de glicémia, dado que os dados clínicos indicaram uma correlação positiva entre os valores de hemoglobina glicada (HbA1c) e a pontuação do PASI. Além de demonstrar a correlação entre a severidade e os níveis glicémicos, ainda mencionou a presença de IL-17 em diabéticos tipo 2. Neste estudo, foram analisados doentes com psoríase e foi feita a indução de lesões cutâneas e inflamação sistémica semelhantes à psoríase em murganhos, através da aplicação de Imiquimod (IMQ) à superfície da pele. O IMQ é um ligando dos TLR-7/8 (*Toll-like Receptor*, TLR) nas células dendríticas, sendo que desta ligação resulta a libertação de citocinas pró-inflamatórias. Em humanos verificou-se a presença de hiperglicémia com os níveis glicémicos a melhorarem através da terapêutica com o anticorpo monoclonal anti-IL-17A, que também reduziu os níveis de HbA1c. Em murganhos, o mesmo se verificou, sendo que neste caso a inibição da IL-17 conduziu a uma melhoria dos níveis de glicémia em jejum.³⁶

Neste enquadramento, diversos estudos sugerem que a desregulação do perfil inflamatório na psoríase se correlaciona com a área e severidade da doença e, ainda, com o Índice de Massa Corporal (IMC). Sendo a insulinoresistência uma condição que precede o diagnóstico da DM2 e, considerando os dados que indicam que esta ocorre mesmo em

indivíduos não diabéticos com psoríase, a doença pode assim constituir um risco para o desenvolvimento de DM2.^{13,37}

Deste modo, não só a psoríase se encontra associada a uma maior prevalência e incidência de diabetes, como também a uma maior prevalência das suas complicações, pelo que é essencial uma atenção especial por parte da prática clínica na abordagem destes doentes, com uma avaliação regular dos fatores de risco cardiovasculares e, neste caso, com medições dos índices glicémicos.

5. “Marcha psoriática” – Ligação entre a psoríase e comorbilidades

Considerada uma doença inflamatória imuno-mediada (*Immune-mediated Inflammatory Disease, IMID*), a psoríase manifesta-se quando fatores genéticos e ambientais ativam as células dendríticas plasmocitóides. A ativação destas células pelos queratinócitos, na sequência de um trauma físico ou de produtos bacterianos, resulta na produção de interferão- α (*Interferon- α , IFN- α*) por parte da células dendríticas, e na produção de TNF- α , IL-6 e IL-1 β por parte dos queratinócitos que, em conjunto, estimulam as células dendríticas mielóides. Estas migrando para os nódulos linfáticos da derme induzem a diferenciação de células T em T-*helper* 1 (Th1) e T-*helper* 17 (Th17) com produção de TNF- α e interferão- γ (*Interferon- γ , IFN- γ*) por parte das Th1, e de IL-17 e IL-22, por parte das Th17. Como resultado deste processo esquematizado na Figura 1, as células Th1 e Th17 migram para a epiderme e as citocinas por elas libertadas, o TNF- α , o IFN- γ , a IL-17 e a IL-22 proporcionam a intensificação da ativação e a proliferação desmedida dos queratinócitos que, por sua vez, libertam peptídeos antimicrobianos LL-37 que ativam recetores TLR nas células dendríticas plasmocitóides, perpetuando a inflamação e o agravamento das lesões da pele.^{3,38-42}

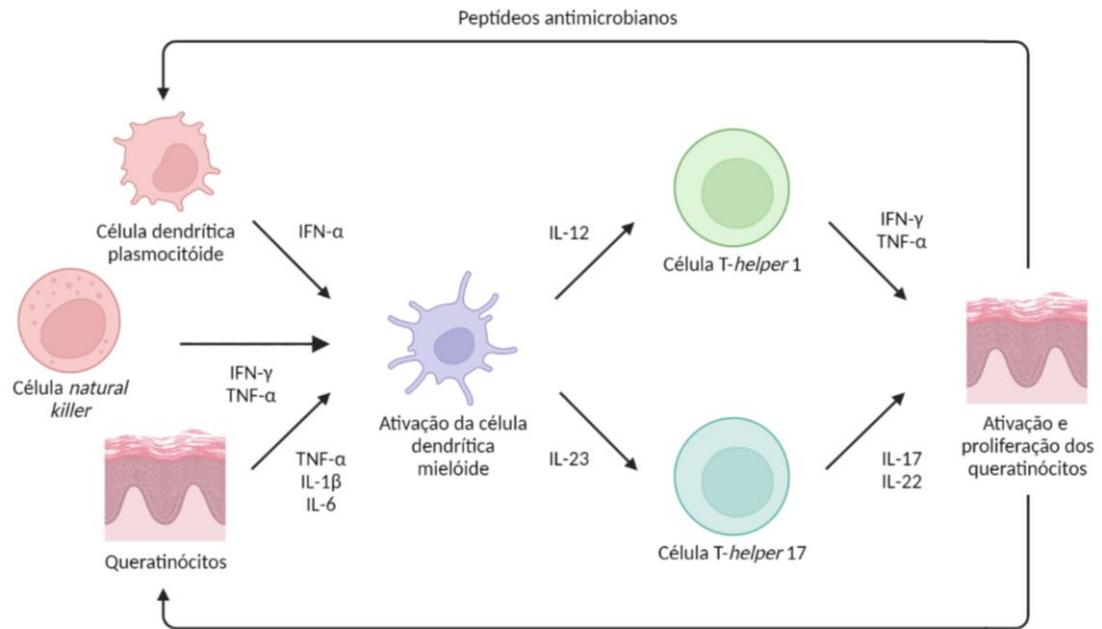


Figura 1. Principais mediadores envolvidos no processo imuno-mediado que despoleta a psoríase. (Adaptado de⁴²)

Dada a componente sistémica da doença e o conhecimento que existe relativamente à presença destes mediadores inflamatórios, bem como o impacto que esta inflamação tem a longo-prazo na presença de outras comorbilidades, tem sido proposto um modelo para descrever este processo - o modelo da “marcha psoriática”. Segundo esta hipótese, e como ilustrado na Figura 2, a psoríase resulta de um conjunto de fatores genéticos e ambientais que despoletam a doença e culminam na ativação de vias imunológicas específicas envolvendo o sistema imunitário inato e adaptativo, sendo as comorbilidades consequência da inflamação crónica sistémica, e gradual, associada à patologia.^{8,43} Os fatores de risco cardiovascular observáveis em doentes com psoríase incluem a obesidade, dislipidémia, diabetes *mellitus*, hipertensão e síndrome metabólica.⁴¹

Neste sentido, a inflamação sistémica resultante destes fatores (TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-22, IL-6 e IL-1 β) não só tem repercussões nas lesões psoriáticas, como provoca resistência à insulina, e subsequente disfunção endotelial e aterosclerose, o que permite explicar o aumento das comorbilidades e mortalidade cardiovascular em doentes com psoríase grave.⁴³⁻⁴⁶ No limite, a presença destes fatores descritos na Figura 2, pode resultar em enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.^{41,43}

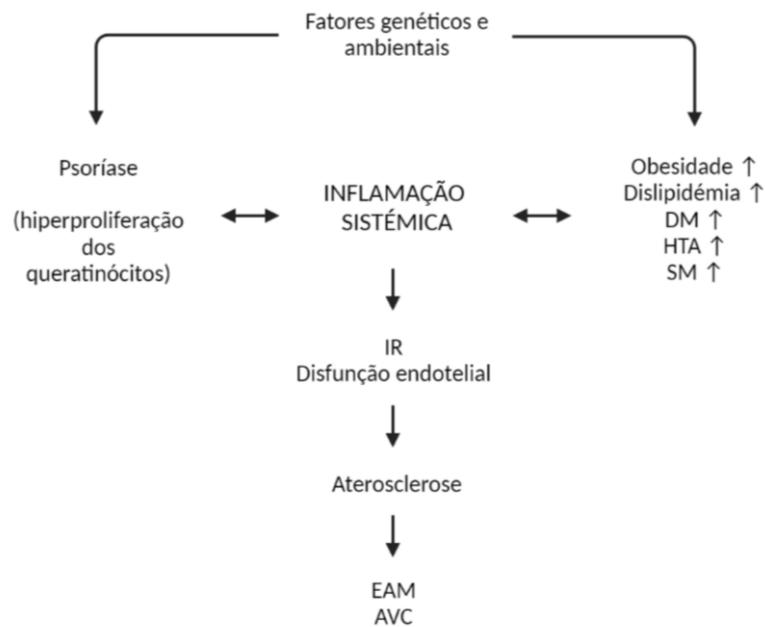


Figura 2. Diagrama que estabelece o conceito de “marcha psoriática” e as comorbilidades associadas. DM – Diabetes Mellitus; HTA – Hipertensão Arterial; SM – Síndrome Metabólica; IR – Insulinorresistência; EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio; AVC – Acidente Vascular Cerebral. (Adaptado de^{8,43})

De facto, diversos biomarcadores e substâncias inflamatórias foram detetados nestes doentes, além das anteriormente mencionadas, como é o caso de diversas adipocinas (leptina, resistina), proteína C reativa e fator de crescimento do endotélio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF).⁴³⁻⁴⁶

As citocinas parecem correlacionar-se com o PASI da doença, o que perpetua e acentua a inflamação, dado que estas podem ativar e promover a expressão de mais substâncias pró-inflamatórias, recrutar monócitos e ativar macrófagos. É importante salientar que este ambiente inflamatório se assemelha ao ambiente presente nos indivíduos pré-diabéticos quando existe insulinorresistência.⁴³⁻⁴⁵

A obesidade surge neste modelo como um fator de risco importante e contribui para o agravamento da psoríase, dado que os adipócitos provenientes do tecido adiposo (TA) são uma nascente inesgotável de mediadores inflamatórios, a par com as células do sistema imunitário, como é o caso da leptina, resistina, TNF- α , IL-6 e da proteína quimiotática de monócitos I (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*, MCP-1). Além disto, as células adipocitárias têm a capacidade de ativar células endoteliais residentes do TA e promover a expressão de moléculas de adesão celular, o que impulsiona a adesão de monócitos e a infiltração de macrófagos.^{43,44,47}

O progresso na compreensão da componente inflamatória partilhada entre a psoríase e outras comorbilidades pode promover a análise comportamental dos fármacos utilizados na psoríase face a outras condições clínicas.

6. Insulinorresistência associada ao tecido adiposo na DM2

A obesidade é um fator de risco independente consideravelmente importante no desenvolvimento da resistência à insulina associada ao diabético tipo 2.¹⁹ A DM2 é indicada pela presença de elevados níveis de glicémia, e também se encontra associada a dislipidémia, hipertensão e outros distúrbios vasculares.⁴⁸

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos continua a evoluir e muitos têm sido os estudos desenvolvidos na última década relativamente a este tópico. De facto, sendo a DM2 associada, na sua maioria, a indivíduos obesos, existe uma ligação já estabelecida entre a obesidade, a inflamação que dela advém, e a DM2. O excesso de peso e a obesidade caracterizam-se pela existência de uma acumulação anormal ou excessiva do TA, tecido esse que contribui para a produção de moléculas pró-inflamatórias que promovem uma inflamação sistémica crónica e que constitui um fator de risco para o desenvolvimento da patologia.^{38,49}

A inflamação, a curto-prazo, é benéfica e promove o reparo e a regeneração dos tecidos, bem como o restabelecimento do bem-estar. No entanto, a longo-prazo, a obesidade associada a um estado de inflamação crónica de baixa intensidade pode conduzir a insulinorresistência e disfunção das células β pancreáticas.^{7,17,38}

Hoje em dia sabe-se que o TA não é um simples local de armazenamento de energia e libertação de ácidos gordos, mas sim um órgão endócrino que tem um papel ativo no processo inflamatório, na imunidade, na regulação do balanço energético e na homeostase da glucose. Sendo composto por preadipócitos, adipócitos, macrófagos, fibroblastos, células dendríticas e outras células do sistema imunitário que produzem mediadores pró-inflamatórios, a expansão deste TA no compartimento visceral promove a libertação excessiva de ácidos gordos livres, citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species, ROS*).^{38,48,50,51}

O excesso de ácidos gordos livres e a sobrenutrição rica em lípidos causa lipotoxicidade, através do armazenamento e deposição destes sob a forma de gordura ectópica, no fígado, pâncreas e músculo. Como consequência, ocorre a produção de ROS e inflamação sistémica devido a distúrbios mitocondriais, do retículo endoplasmático e dos lisossomas.⁵⁰

No obeso, o aumento do TA visceral ocorre através do crescimento e aumento do número de adipócitos que produzem adipocinas e quimiocinas e estas, por sua vez, interagem e promovem a libertação de outras substâncias por parte dos macrófagos residentes do TA, mais especificamente por parte dos macrófagos pertencentes ao fenótipo M1, como veremos adiante. Esta secreção contínua de citocinas inflamatórias no indivíduo obeso prejudica as vias de sinalização de insulina, como posteriormente se explica, o que provoca a diminuição da

sensibilidade a esta hormona por parte dos tecidos-alvo (TA, tecido muscular e fígado) e que culmina, no limite, em disfunção das células β pancreáticas por glucotoxicidade resultante da hiperglicémia crónica.^{50,52}

Num contexto saudável, no período pós-prandial, os níveis de glicémia aumentam e as células β pancreáticas respondem a este aumento de glucose através da libertação de insulina. A insulina permite que ocorra a entrada de glucose nas células para obtenção de energia; promove a síntese proteica através do aumento da captação de aminoácidos por parte do músculo esquelético; garante o armazenamento de triacilgliceróis (TAG) no TA; e, promove a síntese de glicogénio no tecido muscular e hepático.⁵³ Quando há uma redução na sensibilidade à insulina por parte dos tecidos periféricos, estes tecidos não respondem adequadamente à insulina produzida e não utilizam a glucose para obtenção de energia, promovendo os processos catabólicos; não há estimulação da síntese de TAG e aumenta a libertação de ácidos gordos livres por lipólise.³⁸ Consequentemente, os níveis de glicémia aumentam e as células β produzem ainda mais insulina de forma compensatória, desencadeando-se um ambiente de insulinoresistência, em que à hiperglicémia se associa hiperinsulinémia. À medida que o tempo avança e este mecanismo se mantém constante, ocorre uma sobrecarga das células β que se tornam, por fim, disfuncionais e incapazes de colmatar a resistência à insulina pré-estabelecida.^{48,50,54}

Posto isto, o TA tem sido considerado como tendo um papel preponderante e crucial na resistência à insulina generalizada, uma vez que, quando este tecido se torna insulinoresistente, os outros tecidos periféricos serão igualmente afetados pela hiperglicémia e ácidos gordos livres.⁴⁸

Ácidos gordos livres

A insulina, como hormona anabólica, estimula a lipogénese e inibe a lipólise. Assim, numa situação normal, ocorre o armazenamento de ácidos gordos e glicerol sob a forma de TAG nos adipócitos mas, quando há um excesso continuado de nutrientes, surge a necessidade de sintetizar novos adipócitos para aumentar a capacidade de armazenamento – processo de adipogénese.⁵⁰

Como consequência da expansão desmedida do TA visceral e da resistência à insulina por parte deste tecido, sucede-se um aumento da lipólise com resultante libertação de ácidos gordos na corrente sanguínea que se irão acumular no pâncreas, tecido muscular e fígado.^{38,52} Particularmente, estes ácidos gordos livres estimulam a produção de TNF- α e IL-6 pelos macrófagos e, por sua vez, parece ocorrer um mecanismo de *feedback* positivo em que estas

citocinas pró-inflamatórias reduzem a capacidade de armazenamento de lipídios sob a forma de TAG nos adipócitos, induzindo a lipólise dos mesmos. Consequentemente, ocorre a liberação de mais ácidos gordos livres e glicerol na corrente sanguínea, promovendo a hiperlipidemia e lipotoxicidade.

É necessário referir que o TNF- α e a IL-6 regulam negativamente os níveis de adiponectina - uma adipocina que através da ativação da AMPK (5' Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase), inibe a acetil-CoA carboxilase, inibindo a síntese de ácidos gordos e promovendo a sua β -oxidação, logo, a adiponectina contribui para a melhoria do perfil lipídico. Dada a sua ausência ou reduzida quantidade, por supressão da sua expressão, a síntese de ácidos gordos fica favorecida.^{38,47,48,52} Além disto, o aumento de ácidos gordos livres circulantes promove a disfunção dos organitos celulares com derivado aumento de ROS e perpetuação do estado pró-inflamatório.^{38,52}

Não obstante, quando a insulina não consegue exercer o seu efeito, a oxidação de ácidos gordos livres provenientes do TA torna-se na maior fonte de energia do músculo - uma vez que não ocorre o *uptake* de glucose e o seu armazenamento sob a forma de glicogénio - o que contribui para o aumento dos valores da glicémia.^{48,55} Inclusive, quando os tecidos são resistentes à insulina e existem estas concentrações elevadas de ácidos gordos, estes irão induzir a apoptose das células β pancreáticas, como foi verificado em modelos animais com DM2, o que impulsiona a progressão da doença.⁴⁸

Macrófagos

Paralelamente, verifica-se um desequilíbrio entre a expansão do TA e a sua vascularização, o que leva a hipertrofia dos adipócitos, hipóxia, e morte dos mesmos. Este ambiente leva a secreção de quimiocinas, atração de monócitos para o TA, diferenciação destes em macrófagos, secreção de mais quimiocinas com sucessiva infiltração de mais macrófagos, podendo ser assim considerado como um mecanismo de *feed-forward*.^{17,50,52}

Sendo a limpeza de células mortas uma das funções dos macrófagos, estes procedem à retirada dos adipócitos mortos, neste caso, por exocitose lisossomal pela qual ocorre a entrada de lipídios para dentro dos macrófagos, o que provoca uma diminuição da velocidade do processo de exocitose. Esta lipotoxicidade aparenta ser o motivo pelo qual ocorre o *shift* do fenótipo de macrófagos anti-inflamatórios M2 para macrófagos pró-inflamatórios M1 no TA de um indivíduo obeso.^{50,54} Especificando, os macrófagos M1 secretam citocinas pró-inflamatórias, em contraste com os macrófagos M2 que apresentam propriedades anti-inflamatórias e são encontrados num indivíduo com um peso corporal adequado.⁵⁴

A hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos do TA disfuncional, em conjunto com a presença de macrófagos M1 residentes do TA, provoca a contínua libertação de ácidos gordos livres, MCP-I, leptina, IL-6, IL-1 β , e TNF- α . Desta forma, adipócitos e macrófagos M1 apresentam uma interação parácrina com secreção de fatores inflamatórios, como o MCP-I, que faz o recrutamento de monócitos do sangue.⁵⁰ No obeso, verifica-se ainda uma diminuição de IL-10, tanto devido a esta alteração de fenótipo de macrófagos M2 para M1, como pelo recrutamento de macrófagos M1 do sangue.³⁸

Adipocinas

A síntese exacerbada de adipocinas e outras citocinas pró-inflamatórias que se verifica na obesidade conduz a alterações do metabolismo glucídico e lípidico. Indivíduos obesos e com DM2 apresentam níveis reduzidos de adiponectina, por oposição com os níveis aumentados de leptina e resistina. Existe uma correlação positiva entre os níveis séricos de adiponectina e a sensibilidade à insulina, pelo que a sua redução está associada a resistência a esta hormona e DM2.^{17,45,50,52}

Segundo Yamauch *et al.*, a administração de adiponectina em roedores aumentou a fosforilação dos resíduos de tirosina nos recetores insulínicos do músculo esquelético, o que promoveu uma resposta adequada à insulina e a entrada de glucose no tecido muscular, assim como demonstrou uma melhoria geral na sensibilidade à insulina. Neste sentido, a infusão sistémica contínua de adiponectina melhorou consideravelmente a hiperglicémia e a hiperinsulinémia em murganhos lipoatróficos. Além disto, tem sido demonstrado que a adiponectina suprime a secreção de TNF- α por parte de monócitos e macrófagos, e atenua os seus efeitos biológicos.⁵⁶

Em contraste, níveis elevados de leptina e resistina estimulam a expressão de MCP-I, IL-6, e TNF- α , e não só foi encontrada uma correlação positiva entre a concentração de leptina e o aumento do HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin*), como também foi demonstrado que essa mesma correlação positiva ocorre entre os níveis de resistina e TNF- α , e a insulinoresistência.⁵⁷ Todas estas moléculas promovem a inflamação com migração de monócitos para o TA, diferenciação em macrófagos, e alteração das vias de sinalização de insulina.^{45,52}

TNF- α

O TNF- α é uma citocina multivalente envolvida na inflamação, citotoxicidade, apoptose celular, produção de outras citocinas e promoção da resistência à insulina, encontrando-se

presente na diabetes, psoríase, esclerose múltipla, artrite reumatóide e doenças inflamatórias intestinais.^{38,48} No indivíduo obeso, os níveis de TNF- α apresentam-se elevados e este tem sido considerado como um fator crucial na insulinoresistência. No TA, a infiltração de macrófagos conduz a um aumento da concentração de TNF- α no plasma sendo este, por si só, considerado um potente mediador inflamatório. Contudo, o TNF- α procede também à ativação de outras vias inflamatórias com libertação de IL-1 β e IL-6, perpetuando a inflamação.⁵³

Têm sido propostos diversos mecanismos para explicar o seu envolvimento no processo de insulinoresistência, sendo que um dos mecanismos pelos quais o TNF- α provoca resistência à insulina é a inibição da atividade/inativação do recetor de insulina no TA, no tecido muscular e fígado.⁵⁰ De facto, no TA de doentes obesos, foi verificada uma relação entre o grau de inativação do substrato do recetor de insulina ou IRS-1 (*Insulin Receptor Substrate-1*) e a concentração de TNF- α .⁵³ Na prática, o que acontece é que quando o TNF- α se liga ao seu recetor, são ativadas cinases que induzem a fosforilação dos resíduos de serina no recetor de insulina e IRS-1, ao invés da fosforilação insulino-dependente dos resíduos de tirosina nesses alvos, como veremos adiante.^{48,53,58,59} Outro mecanismo envolvido na resistência à insulina por parte do TNF- α é a *down-regulation* da expressão de IRS-1 e do transportador de glucose insulino-dependente GLUT-4 (*Glucose Transporter 4*). A diminuição dos níveis de IRS-1 e a sua alteração converte-o num inibidor da sinalização de insulina, o que afeta a mobilização dos GLUT-4 para a membrana plasmática. Como resultado, não há translocação dos GLUT-4 até à membrana plasmática e a difusão facilitada de glucose dependente deste transportador fica prejudicada.^{38,48,53,58}

Além disto, o TNF- α diminui os níveis de adiponectina, contribuindo para a diminuição da sensibilidade à insulina. Isto deve-se ao facto de a adiponectina reduzir as concentrações plasmáticas de glicémia e ácidos gordos livres através da oxidação dos mesmos no TA e no tecido muscular.^{48,58}

Há a salientar ainda a libertação de IL-6 e IL-1 β que resulta da ativação da via de sinalização do fator de transcrição nuclear kappa B (*Nuclear transcription Factor Kappa B*, NF-kB), por parte do TNF- α .^{38,52} De facto, Ruan *et al.* e Wang *et al.* referem que o NF-kB é um fator obrigatório na insulinoresistência mediada pelo TNF- α , uma vez que, a ativação do NF-kB medeia a repressão de genes essenciais para o bom funcionamento dos adipócitos responsáveis pelo armazenamento de ácidos gordos livres e glucose.^{48,58}

IL-6

Nos tecidos periféricos, a IL-6 inibe a expressão dos recetores de insulina e reduz ainda a expressão de adiponectina, IRS-1 e GLUT-4.^{58,60} Por outro lado, tem sido apontada como um inibidor da via de sinalização de insulina através da fosforilação dos resíduos de serina no IRS-1, tal como se verifica em relação ao TNF- α .^{38,53} Além do mais, níveis elevados de IL-6, e IL-1 β , têm sido associados à apoptose das células β .^{60,61}

Interrupção da via de sinalização da insulina por parte do TNF- α e IL-6

No que diz respeito à sinalização da insulina, a sua ação é desencadeada quando ocorre a interação da insulina com o seu recetor que possui atividade tirosina-cinase intrínseca e é composto por duas subunidades de ligação extracelulares α , e duas subunidades catalíticas intracelulares β . Deste modo, quando a insulina se liga às subunidades α , ocorre a autofosforilação dos resíduos de tirosina da subunidade β e recrutamento de proteínas IRSs que são, posteriormente, fosforiladas e funcionam como proteínas de acoplamento para diversas moléculas com domínio de homologia Src 2 (*Src Homology 2*, SH2), como o fosfatidilinositol 3-cinase (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*, PI3K). Subsequentemente, a PI3K estimula a conversão de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (*Phosphatidylinositol 4,5-biphosphate*, PIP2) em fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (*Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*, PIP3), que serve de local de reconhecimento para a proteína cinase PIP3-dependente ou PDK1 (*Phosphoinositide-dependent Kinase-1*). Por fim, a PDK1 induz a fosforilação da proteína cinase B (*Protein Kinase B*, PKB) ou Akt, que permite a translocação dos transportadores transmembranares GLUT-4 até à superfície da célula.^{38,58}

Face a esta via de sinalização, a fosforilação dos resíduos de serina do IRS-1 que ocorre na presença de TNF- α e IL-6 impede que este processo funcione eficazmente, diminuindo a transmissão do sinal por não ocorrer a fosforilação dos resíduos de tirosina. O inibidor do fator nuclear kappa-B cinase- β (*Inhibitor of nuclear factor Kappa-B Kinase subunit- β* , IKK- β) e a cinase c-jun N-terminal (*c-Jun N-terminal Kinase*, JNK) têm sido apresentados como os elementos que motivam a fosforilação dos resíduos de serina no recetor insulínico, induzida pelo TNF- α e IL-6, e desencadeiam assim resistência à hormona por comprometerem a transdução do sinal.^{48,50,62} Ainda, o TNF- α e a IL-6 induzem a expressão de SOCS-3 (*Suppressor Of Cytokine Signaling 3*) - um inibidor da via de sinalização da insulina - que, no fígado e adipócitos, reduz a autofosforilação da subunidade β dos recetores de insulina, bem como a fosforilação de IRSs e posterior ativação da PI3K.^{58,59,61} Por consequência, não há mobilização

dos GLUT-4 em direção à superfície da célula e a glucose não se difunde para os tecidos, acumulando-se na corrente sanguínea.

Em suma, a acumulação excessiva e disfuncional do TA visceral nos indivíduos contribui para o aparecimento de distúrbios metabólicos, resistência à insulina e DM2. O mecanismo exato através do qual o TA provoca resistência à insulina ainda permanece por esclarecer.^{50,53} Contudo, a evidência mais recente aponta responsabilidades para uma dieta hipercalórica a longo-prazo induzir inflamação sistêmica crônica de baixo-grau e lipotoxicidade, que conduz ao desenvolvimento da resistência à insulina por alterações nas vias de sinalização de insulina com desregulação do metabolismo glucídico e lipídico. Assim, as adipocinas e restantes citocinas pró-inflamatórias, mencionadas no Anexo 2, a par com os ácidos gordos livres, representam um papel essencial no desenvolvimento deste processo. De seguida, veremos de que forma a inflamação e a resistência à insulina associada ao TA podem estar interligadas com a psoríase.

7. Fisiopatologia comum - O que sabe

A psoríase e a DM2 surgem como duas condições que contribuem de forma sinérgica para a fixação de um perfil de citocinas pró-inflamatórias.^{3,7,26,63} Embora a etiologia da psoríase ainda não esteja totalmente compreendida e também se encontre por aferir quais são os mecanismos exatos associados à resistência à insulina na DM2, as duas patologias têm sido vistas como um fator de risco para o desenvolvimento ou exacerbação uma da outra, sendo a presença dos mediadores inflamatórios que promovem a contínua inflamação sistêmica o potencial factor comum entre DM2 e psoríase.²⁶ A identificação deste mecanismo é essencial no que diz respeito ao decorrer da prática clínica, uma vez que pode levar ao surgimento de novas abordagens farmacológicas.^{7,55}

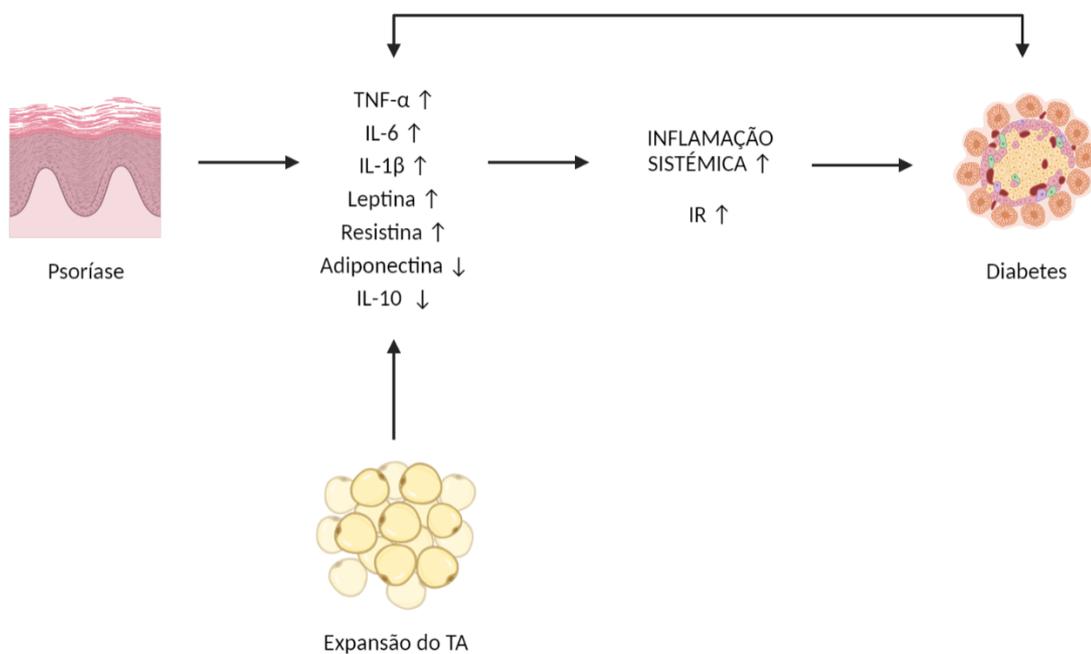


Figura 2. Diagrama que apresenta a possível relação entre o TA, inflamação sistêmica, resistência à insulina, a diabetes e a psoríase. (Adaptado de^{13,44})

Do ponto de vista fisiopatológico, é possível verificar a sobreposição da presença de determinadas citocinas em doentes com DM2 e/ou psoríase, como a partilha de elevados níveis de TNF- α , IL-6, IL-1 β , leptina, resistina e, baixos níveis de adiponectina e IL-10, consequentemente.^{3,7,13,58} Também a presença de níveis elevados de proteína C reativa, VEGF, e IL-17 contribuem para o estabelecimento da resistência à insulina nos doentes diabéticos e com psoríase. A hiperatividade das células Th1 e Th17 que resulta na secreção de diversas citocinas pró-inflamatórias, a par com os mecanismos que promovem a interrupção da via de sinalização de insulina provocados por esses mesmos elementos, têm sido indicadas como potentes contribuintes para a insulinoresistência em doentes diabéticos e doentes diabéticos com psoríase.⁴⁶ Assim, embora o mecanismo que as interliga ainda não se encontre plenamente esclarecido, estes parecem ser os principais fatores envolvidos.

Kong *et al.* mencionaram a correlação positiva entre os níveis plasmáticos aumentados de leptina, TNF- α , IL-6 e IL-1 β e o IMC e o PASI, em doentes com psoríase, o que favorece o agravamento das lesões psoriáticas.¹³ De facto, o TNF- α e a IL-6 são fatores essenciais para a proliferação e ativação dos linfócitos T e queratinócitos na psoríase, bem como para a hiperplasia da epiderme. Por sua vez, a IL-1 β parece estar envolvida na proliferação dos queratinócitos na fase ativa da doença e na destruição das células β pancreáticas.^{13,46}

Em concordância, diversos estudos demonstraram que os doentes com psoríase apresentavam uma insulinoresistência significativa e, além da correlação entre a resistência à insulina e o PASI, também os níveis de resistina foram correlacionados com o índice de

avaliação da doença. Na análise dos mediadores inflamatórios verificou-se um aumento dos níveis de leptina, resistina, TNF- α e níveis reduzidos de adiponectina.^{10,45,64}

A maior parte dos estudos realizados referem que a presença de síndrome metabólica é um fator crucial por contribuir intensamente para a promoção de um ambiente pró-inflamatório. Em contrapartida, um estudo de 2018 concluiu que a severidade da psoríase é um fator de risco independente do HOMA-IR, considerando assim a doença como um fator de risco independente para o desenvolvimento de DM2. Neste estudo, consideraram que, não obstante a presença de síndrome metabólica e obesidade, a resistência à insulina foi significativa até em indivíduos não obesos com psoríase, e defendem que o motivo deste resultado tem por base os níveis de TNF- α , IL-6, leptina e adiponectina.⁷ Em relação aos níveis de adiponectina, quando reduzidos, estes também constituem um fator de risco independente para o desenvolvimento da diabetes *mellitus*, para além da psoríase e, tal como vimos anteriormente, o risco associado decorre do facto de a adiponectina ser um regulador endógeno com ação insulinosensibilizadora que, como se encontra suprimida, não consegue exercer a sua função, perpetuando a desregulação glicémica.^{46,55}

Por sua vez, as citocinas pró-inflamatórias coexistentes nas duas patologias podem elevar os níveis do fator de crescimento IGF (*Insulin-like Growth Factor*) - este IGF liga-se, por conseguinte, aos seus recetores e promove a proliferação dos queratinócitos.^{26,35}

Além das citocinas anteriormente mencionadas, a IL-17 detém um papel importante na fisiopatologia da psoríase e também se encontra envolvida na patogénese da DM2, atuando de um modo sinérgico com os restantes mediadores inflamatórios. De acordo com estudos recentes, os níveis de IL-17 mostram-se elevados em doentes recém-diagnosticados com DM2 e no TA visceral de indivíduos obesos que apresentam insulinoresistência. O mecanismo exato através do qual a IL-17 contribui para a fisiopatologia e progressão da DM2 ainda permanece por clarificar. No entanto, sabe-se que esta citocina é secretada por células Th17 e, através da ativação da via do fator NF- κ B, promove a expressão de IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Neste contexto, a expressão génica de IL-17 tem sido correlacionada com a expressão génica de TNF- α e ambas potenciam o desenvolvimento da DM2.^{12,62,65-67}

Por outro lado, as ROS desempenham um papel particular na psoríase, pela indução da expressão de VEGF que, como resultado, estimula a migração de leucócitos para as lesões psoriáticas. O VEGF não só se encontra elevado na psoríase, como aumenta também na presença de um TA disfuncional, uma vez que em resposta à hipóxia que se instala decorrente de uma proliferação rápida deste tecido, os adipócitos produzem VEGF e leptina, além de outros mediadores, que participam na neoangiogénese do TA em expansão, dado que o VEGF promove a mobilização de células progenitoras endoteliais que vão incorporar novos vasos

sanguíneos que emergem dos já existentes. O aumento da produção de VEGF pelos adipócitos na obesidade e hiperinsulinemia, como acontece num diabético tipo 2 insulinoresistente, promove a hiperproliferação dos queratinócitos, logo, este será mais um componente comum a ambas as patologias.^{46,68}

Em última análise, do ponto de vista genético, através de estudos de associação do genoma completo (*Genome-wide Association Studies*, GWAS), foram identificados diversos *loci* partilhados, como o PSORS2, PSORS3, e PSORS4, e genes comuns, nomeadamente, *cdk11*, *ptpn22*, *st6gall* e *jazfl*, que permitem perceber a suscetibilidade genética partilhada no desenvolvimento da diabetes *mellitus* em doentes com psoríase. No entanto, é fundamental uma análise futura que permita perceber melhor o mecanismo biológico relacionado.^{46,69}

Neste seguimento, o conceito da “marcha psoriática” sugere que a inflamação crónica não só diminui a sensibilidade à insulina, como tem impacto e amplifica as complicações associadas à diabetes, obesidade e aterosclerose. Deste modo, a obesidade desempenha um papel preponderante, pela disfunção do TA e promoção contínua do ambiente inflamatório com a produção em massa de adipocinas, citocinas e fatores angiogénicos.¹⁰ Por outro prisma, a DM2 e os fatores inerentes ao seu desenvolvimento, bem como a possível coexistência de fatores ambientais prejudiciais, contribuem para o agravamento da psoríase.

Após reunião dos diversos dados, é possível refletir sobre os principais mediadores envolvidos naquela que pode ser a via fisiopatológica comum entre as duas patologias. Por conseguinte, é legítimo concluir e perceber a ligação entre a inflamação crónica e sistémica de baixo-grau presente na psoríase e na resistência à insulina que precede e constitui a DM2, uma vez que, o ambiente pró-inflamatório foi igualmente mencionado e associado ao papel patológico do tecido adiposo na DM2. Na verdade, estes fatores inflamatórios não só provocam e perpetuam um estado de insulinoresistência, como também contribuem para a disfunção celular β . Contudo, apesar do aumento da evidência científica que correlaciona ambas as doenças, o mecanismo subjacente a esta ligação fisiopatológica não é totalmente compreendido, pelo que é necessária uma investigação mais aprofundada neste âmbito e uma reflexão sobre os possíveis benefícios associados à administração da terapêutica anti-psoriática em doentes diabéticos.

8. Os anti-TNFs e a resistência à insulina

Como analisámos até ao momento, a resistência à insulina a par com a disfunção celular β , constituem os aspetos fulcrais para o desenvolvimento da diabetes *mellitus*. O TA disfuncional e a produção de substâncias inflamatórias contribuem para a exacerbação desta insulinoresistência que, no limite, resulta em DM2. Por outro lado, estas mesmas moléculas pró-inflamatórias encontram-se presentes na psoríase.

Considerando os fatores que coexistem nas duas patologias, surge a questão de se efetivamente existe potencial terapêutico associado aos fármacos que diminuem a presença de citocinas pró-inflamatórias na melhoria da sensibilidade à insulina, podendo estes serem considerados como uma opção terapêutica adicional. De facto, a terapêutica anti-psoriática a longo-prazo melhora os biomarcadores de risco cardiovascular, como as adipocinas e as citocinas pró-inflamatórias. Especificamente, o bloqueio do TNF- α ou a sua neutralização, por providenciar uma ligação entre a obesidade, a DM2 e a psoríase, pode constituir uma estratégia eficaz neste sentido.^{38,43,48} Em teoria, este bloqueio permitiria uma melhoria da sensibilidade à insulina, visto que a sua via de sinalização poderia ocorrer eficazmente e iria aumentar a fosforilação dos resíduos de tirosina no seu recetor, o que, conseqüentemente, iria promover a captação de glucose por parte dos tecidos periféricos. Neste sentido, são vários os investigadores que mencionam que a terapêutica com anti-TNFs pode diminuir a insulinoresistência, logo, estes fármacos podem ter assim um impacto importante na prevenção do desenvolvimento da DM2.⁷⁰

Há alguns anos atrás, em 1993, Hotamisligil *et al.* estabeleceram que a neutralização do TNF- α em murganhos obesos diabéticos melhora a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glucose, promovendo o *uptake* de glucose por parte dos tecidos periféricos.⁷¹ Em 2015, uma meta-análise que reuniu um total de 210 indivíduos com psoríase e doenças reumáticas, concluiu que a inibição deste fator reduziu o HOMA-IR e aumentou a sensibilidade à insulina, através da avaliação do índice QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*). Em particular, neste estudo os fármacos mencionados foram o infliximab, adalimumab e etanercept, e estes demonstraram benefícios na insulinoresistência e conseqüente risco de desenvolvimento de DM2.⁷²

Os estudos clínicos com o objetivo de avaliar o impacto na sensibilidade à insulina por parte dos anti-TNFs especificamente em doentes com psoríase são ainda escassos. No entanto, sendo o TNF- α uma citocina implicada em diversas patologias, a terapêutica com anti-TNFs é utilizada não só na psoríase, como na artrite psoriática, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença inflamatória intestinal, e até na asma refratária.⁶¹

Dado que o início e evolução da DM2 se encontra intimamente relacionado com a insulinoresistência e a inflamação sistémica, é possível estabelecer uma ponte entre psoríase/diabetes e artrite reumatóide/diabetes, uma vez que a psoríase e a artrite reumatóide (AR) partilham a presença das citocinas pró-inflamatórias que temos vindo a falar (TNF- α , IL-6, IL-1 β , leptina e resistina). Na AR, cerca de 70% dos doentes apresentam resistência à insulina e, neste contexto, já existe alguma informação relativamente ao comportamento dos anti-TNFs na sensibilidade à insulina.⁶⁰ Neste seguimento, estudos recentes que avaliaram a terapêutica em doentes com AR, sugerem que a inibição do TNF- α com um anticorpo anti-TNF melhorou a sensibilidade à insulina e ainda a função das células β pancreáticas.^{73,74}

Num estudo prospetivo que contou com 61 doentes com AR tratados com anti-TNFs (49 com infliximab, 11 com adalimumab e 1 com etanercept) durante 12 semanas, demonstrou uma melhoria significativa do HOMA-IR e QUICKI. Neste caso, os efeitos correlacionaram-se com a diminuição da forma insulinoresistente de fosforilação dos resíduos de serina Ser³¹² do IRS-1 e com o aumento da fosforilação e ativação de PKB/Akt, em doentes com AR e marcada resistência à insulina.⁷⁴ No entanto, é importante referir que o número de doentes não foi muito extenso, logo, este é um fator limitante do estudo.

No mesmo âmbito, outro estudo de 2012 que avaliou o efeito da terapêutica anti-TNF em doentes com AR verificou que a mesma promoveu a redução dos níveis de glicémia, melhorou a resistência à insulina e diminuiu em 51% o risco destes doentes desenvolverem diabetes *mellitus*. Neste caso, o número de doentes com AR foi de 1587, de entre os quais 522 se encontravam a realizar tratamento com anti-TNF, pelo que já estamos perante um número mais representativo.⁷⁰

Além de melhorar a sensibilidade à insulina, a utilização de um anti-TNF também pode diminuir os valores de HbA1c em doentes com DM2, como indica Mantravadi *et al.* que avaliou se a iniciação da terapêutica com um anti-TNF (adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept ou infliximab) produzia melhorias neste parâmetro em doentes diabéticos (HbA1c > 7) com artrite psoriática, AR ou espondilite anquilosante. No entanto, a descida dos valores de HbA1c foi cerca de metade, quando comparada com a descida resultante da utilização de metformina.⁷⁵ Assim, é importante que sejam conduzidos mais estudos de forma a averiguar se, com outros fármacos, o resultado obtido seria mais favorável.

A principal limitação que podemos apontar a estes estudos é o facto de serem realizados num pequeno número de doentes e é, ainda, relevante destacar que os efeitos da terapêutica com anti-TNFs na sensibilidade à insulina ainda não são consensuais, visto que alguns estudos referem não existirem alterações significativas nos níveis glicémicos. Assim, é fundamental o desenvolvimento de mais estudos no sentido de averiguar detalhadamente se existe ou não

vantagem terapêutica com estes fármacos a longo-prazo e, caso esta se verifique, qual a sua extensão.^{61,62,75,76}

9. Conclusão

Tal como a psoríase, a DM2 é um distúrbio metabólico complexo e ambas apresentam uma etiologia multifatorial. A DM2 é caracterizada pela existência de resistência à insulina por parte dos tecidos periféricos e fígado, bem como pela disfunção celular β pancreática devido a sobrecarga ao longo do tempo. Contudo, a insulinoresistência é uma condição presente não só na obesidade e desenvolvimento da DM2, como também na psoríase.

Devido à normalização de um estilo de vida sedentário e pouco saudável que ocorre nos dias de hoje, e com o aumento da obesidade, o TA desempenha neste processo um papel essencial na promoção do estado inflamatório a longo-prazo que perpetua e permite a progressão tanto da DM2, como da psoríase. A heterogeneidade de células envolvidas na expansão do TA associada ao diabético tipo 2, e presentes de igual forma na psoríase, possibilita a expressão de inúmeros fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17, VEGF, leptina, resistina, proteína C reativa, e níveis reduzidos de adiponectina. A potencial ligação fisiopatológica entre as duas patologias surge como resultado da presença destes mediadores inflamatórios.

A via de sinalização da insulina é um processo complexo que envolve a autofosforilação do recetor e dos seus substratos. Os níveis elevados de citocinas características interrompem esta via por inibição da fosforilação dos resíduos de tirosina do recetor e supressão da expressão de IRS-1 e GLUT-4, o que permite explicar, pelo menos em parte, a potencial sobreposição entre a psoríase e a diabetes *mellitus*. O mecanismo exato é, ainda, desconhecido, mas a inflamação sistémica emerge como o ponto-chave entre o desenvolvimento da insulinoresistência, DM2 e psoríase, uma vez que, no limite, todo o processo promove inclusive a disfunção celular β pancreática.

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos de ambas as patologias é crucial no sentido de alertar os profissionais de saúde para a necessidade de prevenção e controlo da evolução das doenças e, de possíveis complicações que possam surgir, tendo em consideração que devem ser feitas avaliações regulares da glicémia e HbA1c não só em doentes diabéticos, como em doentes com psoríase, e estes devem ainda ser acompanhados em relação aos fatores de risco coexistentes, como a presença de hipertensão, dislipidémia e síndrome metabólica. Contudo, por não se compreender exatamente qual será o mecanismo de ligação entre as duas patologias, futuramente é necessária uma investigação criteriosa, não só em

relação ao conhecimento da mecanística subjacente, bem como com a divulgação de estudos sobre a terapêutica anti-psoriática e a análise dos seus benefícios na resistência à insulina, ou, em estados mais avançados da DM2. Isto seria, com certeza, uma mais-valia para os doentes que apresentem as duas doenças ou que, padecendo de uma delas, possam estar em risco de desenvolver a outra.

Atualmente é necessária uma abordagem multidisciplinar que englobe as duas doenças e as suas comorbilidades cruzadas, não esquecendo as elevadas taxas de morbilidade e mortalidade associadas, de forma a promover uma gestão eficaz dos objetivos terapêuticos do doente. Ou seja, tendo em consideração a perspetiva clínica e as ferramentas existentes, a identificação dos biomarcadores de doença e a implementação de uma abordagem terapêutica individualizada é fundamental.

Referências Bibliográficas

1. WHO - **Diabetes**. [Consult. a 4 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. SKYLER, J. S.; BAKRIS, G. L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R. H.; GROOP, L.; GROOP, P.; HANDELSMAN, Y.; INSEL, R. A.; MATHIEU, C.; MCELVAINE, A. T.; PALMER, J. P.; PUGLIESE, A.; SCHATZ, D. A.; SOSENKO, J. M.; WILDING, J. P. H.; RATNER, R. E. - **Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis**. *Diabetes*. ISSN 0012-1797, 1939-327X. 66:2 (2017) 241–255.
3. PANNU, S. & ROSMARIN, D. - **Psoriasis in Patients with Metabolic Syndrome or Type 2 Diabetes Mellitus: Treatment Challenges**. *Am. J. Clin. Dermatol.* ISSN 1175-0561, 1179-1888. 22:3 (2021) 293–300.
4. MAMIZADEH, M.; TARDEH, Z.; AZAMI, M. - **The association between psoriasis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis**. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* ISSN 18714021.13:2 (2019) 1405–1412.
5. PSOPortugal - **O que é a Psoríase?** [Consult. a 5 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://psoportugal.pt/o-que-e-a-psoríase/>
6. NOGRALES, K. E.; DAVIDOVICI, B.; KRUEGER, J. G. - **New Insights in the Immunologic Basis of Psoriasis**. *Semin. Cutan. Med. Surg.* ISSN 10855629. 29:1 (2010) 3-9.
7. POLIC, M. V.; MISKULIN, M.; SMOLIC, M.; KRALIK, K.; MISKULIN, I.; BERKOVIC, M. C.; CURCIC, I. B. - **Psoriasis Severity—A Risk Factor of Insulin Resistance Independent of Metabolic Syndrome**. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. ISSN 1660-4601. 15:7 (2018) 1-7.
8. TORRES, T. & BETTENCOURT, N. - **Psoriasis: The visible killer**. *Rev. Port. Cardiol.* ISSN 08702551. 33:2 (2014) 95-99.
9. RENDON, A. & SCHAKEL, K. - **Psoriasis Pathogenesis and Treatment**. *Int. J. Mol. Sci.* ISSN 1422-0067. 20:6 (2019) 1-28.
10. BRAZZELLI, V.; MAFFIOLI, P.; BOLCATO, V.; CIOLFI, C.; D'ANGELO, A.; TINELLI, C.; DEROSA, G. - **Psoriasis and Diabetes, a Dangerous Association: Evaluation of Insulin Resistance, Lipid Abnormalities, and Cardiovascular Risk Biomarkers**. *Front. Med.* ISSN 2296-858X. 8 (2021) 1-7.

11. BOEHNCKE, W.-H. & SCHON, M. P. - **Psoriasis**. *Lancet Lond. Engl.* ISSN 1474-547X. 386:9997 (2015) 983–994.
12. ABDEL-MONEIM, A.; BAKERY, H. H.; ALLAM, G. - **The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus**. *Biomed. Pharmacother.* ISSN 07533322. 101 (2018) 287–292.
13. KONG, Y.; ZHANG, S.; WU, R.; SU, X.; PENG, D.; ZHAO, M.; SU, Y. - **New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis**. *Lipids Health Dis.* ISSN 1476-511X. 18:1 (2019) 1-12.
14. Portal da Diabetes - **ABC da Diabetes**. [Consult. a 6 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://apdp.pt/diabetes/abc-da-diabetes/>
15. KHAN, R.; CHUA, Z.; TAN, J.; YANG, Y.; LIAO, Z.; ZHAO, Y. - **From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research**. *Medicina (Mex.)* ISSN 1648-9144. 55:9 (2019) 1-30.
16. Norma Direção-Geral da Saúde - **Diagnóstico e classificação da diabetes mellitus**. [Consult. a 7 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf>
17. GALICIA-GARCIA, U.; BENITO-VICENTE, A.; JEBARI, S.; LARREA-SEBAL, A.; SIDDIQI, H.; URIBE, K. B.; OSTOLAZA, H.; MARTÍN, C.- **Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus**. *Int. J. Mol. Sci.* ISSN 1422-0067. 21:17 (2020) 1-34.
18. ZACCARDI, F.; WEBB, D. R.; YATES, T.; DAVIES, M. J. - **Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective**. *Postgrad. Med. J.* ISSN 0032-5473, 1469-0756. 92:1084 (2016) 63-69.
19. RACHDAOUI, N. - **Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus**. *Int. J. Mol. Sci.* ISSN 1422-0067. 21:5 (2020) 1-21.
20. GRIFFITHS, C. E. M.; ARMSTRONG, A. W.; GUDJONSSON, J. E.; BARKER, J. N. W. N. - **Psoriasis**. *The Lancet*. ISSN 01406736. 397:10281 (2021) 1301–1315.
21. HOLM, J. G. & THOMSEN, S. F. - **Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks**. *Psoriasis Targets Ther.* ISSN 2230-326X. 9 (2019) 1-6.
22. PSOPortugal - **Viver com Psoríase**. [Consult. a 8 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://psoportugal.pt/viver-com-psoriase/>

23. PSOPortugal - **Tipos de Psoríase**. [Consult. a 8 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://psoportugal.pt/tipos-de-psoriase-2/>
24. WHO - **Global report on psoriasis**. [Consult. a 9 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-report-on-psoriasis>
25. HU, S. & LAN, C.-C. E. - **Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment**. *Int. J. Mol. Sci.* ISSN 1422-0067. 18:10 (2017) 1-34.
26. ABRAMCZYK, R.; QUELLER, J. N.; RACHFAL, A. W.; SCHWARTZ, S. S. - **Diabetes and Psoriasis: Different Sides of the Same Prism**. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* ISSN 1178-7007. 13 (2020) 3571–3577.
27. PSOPortugal - **Terapêuticas**. [Consult. a 8 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://psoportugal.pt/terapeuticas/>
28. Norma Direção-Geral da Saúde - Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos no Doente Adulto. [Consult. a 9 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0652011-de-30122011-jpg.aspx>
29. SMITH, C. H.; YIU, Z. Z.; BALE, T.; BURDEN, A. D.; COATES, L. C.; EDWARDS, W.; MACMAHON, E.; MAHIL, S.; MCGUIRE, A.; MURPHY, R.; NELSON-PIERCY, C.; OWEN, C. M.; PARSLEW, R.; UTHMAN, O. A.; WOOLF, R. T.; EZEJIMOFOR, M. C.; EXTON, L. S.; MUSTAPA, M. F. - **British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update**. *Br. J. Dermatol.* ISSN 1365-2133. 183:4 (2020) 628–637.
30. TORRES, T.; BELLO, R. T.; LOPES, M. J. P.; BRANDÃO, F. M.; FERREIRA, A.; FERREIRA, P.; VARELA, P.; BASTO, A. S.; PEREIRA, M.; SELORES, M.; PINTO, G. M.; SOARES, A. P.; FILIPE, P. - **Portuguese recommendations for the treatment of psoriasis with biologic therapy**. *Eur. J. Dermatol.* ISSN 1167-1122, 1952-4013. 30:6 (2020) 645–654.
31. EMA - CHMP - **Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis**. [Consult. a 10 de março de 2022] Disponível na Internet: [guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf](#)
32. BROWNSTEIN, M. H. - **Psoriasis and Diabetes Mellitus**. 93 (1966) 2.

33. ARMSTRONG, A. W.; HARSKAMP, C. T.; ARMSTRONG, E. J. - **Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis.** *JAMA Dermatol.* ISSN 2168-6068. 149:1 (2013) 84-91.
34. COTO-SEGURA, P.; EIRIS-SALVADO, N.; GONZÁLEZ-LARA, L.; QUEIRO-SILVA, R.; MARTINEZ-CAMBLOR, P.; MALDONADO-SERAL, C.; GARCÍA-GARCÍA, B.; PALACIOS-GARCÍA, L.; GOMEZ-BERNAL, S.; SANTOS-JUANES, J.; COTO, E. - **Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.** *Br. J. Dermatol.* ISSN 00070963. 169:4 (2013) 783–793.
35. KHALID, U.; HANSEN, P. R.; GISLASON, G. H.; LINDHARDSEN, J., KRISTENSEN, S. L.; WINTHER, S. A.; SKOV, L.; TORP-PEDERSEN, C.; AHLEHOFF, O. - **Psoriasis and New-Onset Diabetes.** *Diabetes Care.* ISSN 0149-5992, 1935-5548. 36:8 (2013) 2402–2407.
36. IKUMI, K.; ODANAKA, M.; SHIME, H.; IMAI, M.; OSAGA, S.; TAGUCHI, O.; NISHIDA, E.; HEMMI, H.; KAISHO, T.; MORITA, A.; YAMAZAKI, S. - **Hyperglycemia Is Associated with Psoriatic Inflammation in Both Humans and Mice.** *J. Invest. Dermatol.* ISSN 0022202X. 139:6 (2019) 1329-1338.
37. GYLDENLOVE, M.; STORGAARD, H.; HOLST, J. J.; VILSBOLL, T.; KNOP, F. K.; SKOV, L. - **Patients with psoriasis are insulin resistant.** *J. Am. Acad. Dermatol.* ISSN 01909622. 72:4 (2015) 599–605.
38. KHODABANDEHLOO, H.; GORGANI-FIRUZJAEI, S.; PANAHI, G.; MESHKANI, R. - **Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction.** *Transl. Res. J. Lab. Clin. Med.* ISSN 1878-1810. 167:1 (2016) 228–256.
39. AKSENTIJEVICH, M.; LATEEF, S. S.; ANZENBERG, P., Dey, A. K. & Mehta, N. N. - **Chronic inflammation, cardiometabolic diseases and effects of treatment: Psoriasis as a human model.** *Trends Cardiovasc. Med.* ISSN 10501738. 30:8 (2020) 472–478.
40. KORMAN, N. J. - **Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence?** *Br. J. Dermatol.* ISSN 0007-0963, 1365-2133. 182:4 (2020) 840–848.
41. KAKARALA, C. L.; HASSAN, M.; BELAVADI, R.; GUDIGOPURAM, S. V. R.; RAGUTHU, C. C.; GAJJELA, H.; KELA, I.; SANGE, I. - **Beyond the Skin Plaques: Psoriasis and Its Cardiovascular Comorbidities.** *Cureus.* ISSN 2168-8184. (2021) 1-12.

42. NESTLE, F. O.; KAPLAN, D. H.; BARKER, J. - **Psoriasis**. *N. Engl. J. Med.* ISSN 1533-4406. 361:5 (2009) 496–509.
43. BOEHNCKE, W.-H.; BOEHNCKE, S.; TOBIN, A.-M.; KIRBY, B. - **The ‘psoriatic march’: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity: The ‘psoriatic march’**. *Exp. Dermatol.* ISSN 09066705. 20:4 (2011) 303–307.
44. YAMAZAKI, F. - **Psoriasis: Comorbidities**. *J. Dermatol.* ISSN 0385-2407, 1346-8138. 48:6 (2021) 732–740.
45. BOEHNCKE, S.; THACI, D.; BESCHMANN, H.; LUDWIG, R. J.; ACKERMANN, H.; BADENHOOP, K.; BOEHNCKE, W.-H. - **Psoriasis patients show signs of insulin resistance**. *Br. J. Dermatol.* ISSN 0007-0963, 1365-2133. 157:6 (2007) 1249–1251.
46. SRIVASTAVA, A. K.; YADAV, T. C.; KHERA, H. K.; MISHRA, P.; RAGHUWANSHI, N.; PRUTHI, V.; PRASAD, R. - **Insights into interplay of immunopathophysiological events and molecular mechanistic cascades in psoriasis and its associated comorbidities**. *J. Autoimmun.* ISSN 08968411. 118 (2021) 1-24.
47. BASTARD, J.-P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M. J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. - **Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance**. 17 (2006) 4-12.
48. RUAN, H. & LODISH, H. F. - **Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha**. *Cytokine Growth Factor Rev.* ISSN 1359-6101. 14:5 (2003) 447–455.
49. WHO - **Obesity and overweight**. [Consult. a 15 de março de 2022] Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
50. AHMED, B.; SULTANA, R.; GREENE, M. W. - **Adipose tissue and insulin resistance in obese**. *Biomed. Pharmacother.* ISSN 07533322. 137 (2021) 1-13.
51. RAMALHO, R. & GUIMARÃES, C. - **Papel do tecido adiposo e dos macrófagos no estado de inflamação crónica associada à obesidade - Implicações Clínicas**. *Acta Med. Port.* 21:5 (2008) 489-496.
52. SOUSA, E. F. G.; REIS, B. G. S.; BRITO, A. N. M. - **O papel do adipócito na inflamação e metabolismo do obeso**. *Res. Soc. Dev.* ISSN 2525-3409. 10:9 (2021).
53. KOJTA, I.; CHACINSKA, M.; BLACHNIO-ZABIELSKA, A. - **Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance**. *Nutrients.* ISSN 2072-6643. 12:5 (2020) 1-19.

54. ZATTERALE, F.; LONGO, M.; NADERI, J.; RACITI, G. A.; DESIDERIO, A.; MIELE, C.; BEGUINOT, F. - **Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes.** *Front. Physiol.* ISSN 1664-042X. 10 (2020) 1-20.
55. DAVIDOVICI, B. B.; SATTAR, N.; JORG, P. C.; PUIG, L.; EMERY, P.; BARKER, J. N.; KERKHOF, P.; STAHL, M.; NESTLE, F. O.; GIROLOMONI, G.; KRUEGER, J. G. - **Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions.** *J. Invest. Dermatol.* ISSN 0022202X. 130:7 (2010) 1785–1796.
56. YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H.; TERAUCHI, Y.; KUBOTA, N.; HARA, K.; MORI, Y.; IDE, T.; MURAKAMI, K.; TSUBOYAMA-KASAOKA, N.; EZAKI, O.; AKANUMA, Y.; GAVRILOVA, O.; VINSON, C.; REITMAN, M. L.; KAGECHIKA, H.; SHUDO, K.; YODA, M.; NAKANO, Y.; TOBE, K.; NAGAI, R.; KIMURA, S.; TOMITA, M.; FROGUEL, P.; KADOWAKI, T. - **The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity.** *Nat. Med.* ISSN 1078-8956, 1546-170X. 7:8 (2001) 941–946.
57. HIVERT, M.-F.; SULLIVAN, L. M.; FOX, C. S.; NATHAN, D. M.; D'AGOSTINHO, R. B.; WILSON, P. W. F.; MEIGS, J. B. - **Associations of Adiponectin, Resistin, and Tumor Necrosis Factor- α with Insulin Resistance.** *J. Clin. Endocrinol. Metab.* ISSN 0021-972X, 1945-7197. 93:8 (2008) 3165–3172.
58. WANG, C.-R. & TSAI, H.-W. - **Anti- and non-tumor necrosis factor- α -targeted therapies effects on insulin resistance in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis.** *World J. Diabetes.* ISSN 1948-9358. 12:3 (2021) 238–260.
59. NICOLAU, J.; LEQUERRÉ, T.; BACQUET, H.; VITTECOQ, O. - **Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes.** *Joint Bone Spine.* ISSN 1297319X. 84:4 (2017) 411–416.
60. LI, J.; CHEN, Y.; LIU, Q.; TIAN, Z.; ZHANG, Y. - **Mechanistic and therapeutic links between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus.** *Clin. Exp. Med.* ISSN 1591-8890, 1591-9528. (2022).
61. VELIKOVA, T. V.; KABAKCHIEVA, P. P.; ASSYOV, Y. S.; GEORGIEV, T. A. - **Targeting Inflammatory Cytokines to Improve Type 2 Diabetes Control.** *BioMed Res. Int.* ISSN 2314-6141, 2314-6133. 2021 (2021) 1–12.

62. DAL BELLO, G.; GISONDI, P.; IDOLAZZI, L.; GIROLOMONI, G. - **Psoriatic Arthritis and Diabetes Mellitus: A Narrative Review.** *Rheumatol. Ther.* ISSN 2198-6576, 2198-6584. 7:2 (2020) 271–285.
63. MENDES, A. L.; MIOT, H. A.; JUNIOR, V. H. - **Diabetes mellitus and the skin.** *An. Bras. Dermatol.* ISSN 0365-0596. 92:1 (2017) 8–20.
64. UCAK, S.; EKMEKCI, T.; BASAT, O.; KOSLU, A.; ALTUNTAS, Y. - **Comparison of various insulin sensivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis.** *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* ISSN 0926-9959, 1468-3083. 20:5 (2006) 517–522.
65. CHEN, C.; SHAO, Y.; WU, X.; HUANG, C.; LU, W. - **Elevated Interleukin-17 Levels in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus.** *Biochem. Physiol. Open Access.* ISSN 21689652. 5:2 (2016) 1-6.
66. SUMARAC-DUMANOVIC, M.; STEVANOVIC, D.; LJUBIC, A.; JORGA, J.; SIMIC, M.; STAMENKOVIC-PEJKOVIC, D.; STARCEVIC, V.; TRAJKOVIC, V.; MICIC, D. - **Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women.** *Int. J. Obes.* ISSN 0307-0565, 1476-5497. 33:1 (2009) 151–156.
67. ZAPATA-GONZALEZ, F.; AUGUET, T.; ARAGONES, G.; GUIU-JURADO, E.; BERLANGA, A.; MARTINEZ, S.; MARTÍ, A.; SABENCH, F.; HERNANDEZ, M.; AGUILAR, C.; SIRVENT, J. J.; JORBA, R.; CASTILHO, D. D.; RICHART, C. - **Interleukin-17A Gene Expression in Morbidly Obese Women.** *Int. J. Mol. Sci.* ISSN 1422-0067. 16:8 (2015) 17469–17481.
68. CAO, Y. - **Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity.** *J. Clin. Invest.* ISSN 0021-9738. 117:9 (2007) 2362–2368.
69. WANG, H.; WANG, Z.; RANI, P. L.; FU, X.; YU, W.; BAO, F.; YU, G.; LI, J.; LI, L.; SUN, L.; YUE, Z.; ZHAO, Q.; PAN, Q.; CAO, J.; WANG, C.; CHI, X.; WANG, Y.; YANG, Q.; MI, Z.; LIU, H.; ZHANG, F. - **Identification of *PTPN22*, *ST6GALI* and *JAZF1* as psoriasis risk genes demonstrates shared pathogenesis between psoriasis and diabetes.** *Exp. Dermatol.* ISSN 09066705. 26:11 (2017) 1112–1117.
70. ANTOHE, J. L.; BILI, A.; SARTORIUS, J. A.; KIRCHNER, H. L.; MORRIS, S. J.; DANGEA, S.; WASKO, M. C. M. - **Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: Reduced incidence with anti-tumor necrosis factor α therapy.** *Arthritis Care Res.* ISSN 2151464X. 64:2 (2012) 215–221.

71. HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. - **Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance.** 259 (1993) 87-91.
72. BURSKA, A. N.; SAKTHISWARY, R.; SATTAR, N. - **Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *PLOS ONE*. ISSN 1932-6203. 10:6 (2015) 1-10.
73. VAN DEN OEVER, I. A. M.; BANIAAMAM, M.; SIMSEK, S.; RATERMAN, H. G.; VAN DENDEREN, J. C.; VAN EIJK, I. C.; PETERS, M. J. L.; VAN DER HORST-BRUIJNSMA, I. E.; SMULDERS, Y. M.; NURMOHAMED, M. T. - **The effect of anti-TNF treatment on body composition and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis.** *Rheumatol. Int.* ISSN 0172-8172, 1437-160X. 41:2 (2021) 319–328.
74. STAGAKIS, I.; BERTSIAS, G.; KARVOUNARIS, S.; KAVOUSANAKI, M.; VIRLA, D.; RAPTOPOULOU, A.; KARDASSIS, D.; BOUMPAS, D. T.; SIDIROPOULOS, P. I. - **Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance.** *Arthritis Res. Ther.* ISSN 1478-6354. 14:3 (2012) 1-11.
75. MANTRAVADI, S.; GEORGE, M.; BRENSINGER, C.; DU, M.; BAKER, J. F.; OGDIE, A. - **Impact of tumor necrosis factor inhibitors and methotrexate on diabetes mellitus among patients with inflammatory arthritis.** *BMC Rheumatol.* ISSN 2520-1026. 4:1 (2020) 1-10.
76. GONZALEZ-GAY, M. A.; GONZALEZ-JUANATEY, C.; VAZQUEZ-RODRIGUEZ, T. R.; MIRANDA-FILLOY, J. A.; LLORCA, J. - **Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF- α therapy.** *Ann. N. Y. Acad. Sci.* ISSN 1749-6632. 1193 (2010) 153 -159.

Anexos

Anexo I – Tabela sobre as formas clínicas da psoríase.^{9,11,20,23}

Formas clínicas	Descrição
Psoríase em placas (psoríase vulgaris)	Representa a maioria dos casos - cerca de 90% - sendo caracterizada por lesões típicas vermelhas, eritematosas, notoriamente delimitadas e de diversos tamanhos, salientes e revestidas por escamas brancas ou prateadas. Os locais preferencialmente afetados incluem o couro cabeludo, a zona retro-auricular, as áreas extensoras dos antebraços e pernas (especialmente cotovelos, joelhos e tornozelos), porém, as lesões podem estender-se e surgir em qualquer sítio da pele.
Psoríase gutata	Constitui 2% dos casos de psoríase e afeta principalmente crianças e jovens. Caracteriza-se por apresentar pequenas pápulas ou placas numerosas em forma de gota, avermelhadas e descamativas, que ocorrem sobretudo nos braços, pernas, e áreas extensas do tronco. Tendo em conta o seu aparecimento súbito, na maior parte das crianças e jovens adultos a sua resolução é espontânea e acaba por desaparecer mas, 40% dos casos evoluem para psoríase crónica em placas.
Psoríase inversa ou flexural	A psoríase inversa, flexural, ou ainda intertriginosa, envolve caracteristicamente as pregas cutâneas e áreas genitais, nomeadamente, as axilas, região inframamária, inguinal e intergluteal, afetando entre 12% a 26% dos casos de psoríase. Em virtude da localização das lesões, estas apresentam um aspeto menos típico desprovido de escamas, dado que a fricção e humidade não o permitem. Ao invés, as lesões assemelham-se a manchas brilhantes, vermelhas ou brancas, sem saliências e húmidas, sendo por vezes confundidas com infeções microbianas.
Psoríase eritrodérmica	É a forma mais severa e rara que surge frequentemente como uma complicação e exacerbação da doença, ou seja, a psoríase pode estender-se de forma generalizada por toda a superfície corporal e apresentar eritrodermia, o que pode colocar potencialmente em risco a vida do indivíduo, uma vez que pode estar associada a hipotermia, hipoalbuminémia, desequilíbrio eletrolítico e falha cardíaca. Em geral, a psoríase eritrodérmica apresenta eritema, escamas e exfoliação da pele aproximadamente em 80% da área corporal, com prurido e dor. Nestes casos, a pele não consegue cumprir a sua função enquanto barreira física protetora e isto pode levar ao desenvolvimento de outras manifestações sistémicas, inclusive choque séptico.
Psoríase pustular	É caracterizada pela presença de pústulas coalescentes brancas, isto é, bolhas de pus não-infeccioso, que podem ser acompanhadas de manifestações sistémicas, com estados febris, de mau-estar e diarreia, podendo apresentar uma evolução crónica com complicações graves. Esta variante é incomum e divide-se em três sub-grupos clinicamente distintos e classificados mediante a área afetada: psoríase pustular generalizada, pustulose palmo-plantar e acrodermatite contínua de Hallopeau.
Psoríase ungueal	Afeta sensivelmente 50% dos doentes diagnosticados com psoríase em placas e as lesões ungueais podem aparecer de forma isolada ou simultaneamente com lesões noutras locais do corpo. A presença de onicolise - descolamento da unha - é um fator de risco para o desenvolvimento de artrite psoriática. De facto, cerca de 90% dos doentes diagnosticados com artrite psoriática apresenta psoríase ungueal.
Psoríase palmo-plantar	Nestes casos, os doentes apresentam lesões nas palmas das mãos e plantas dos pés, com placas vermelhas hiperqueratóticas, muito secas, espessas, com possíveis fissuras dolorosas e sangramento.
Artrite psoriática	A espondiloartrite pode aparecer sem diagnóstico prévio de psoríase mas, mais frequentemente manifesta-se em indivíduos com histórico prévio da doença. Esta condição clínica é particularmente dolorosa e associada a deformação das articulações dos membros, dedos das mãos e pés, e coluna vertebral.

Anexo 2 – Tabela que refere as principais citocinas envolvidas no processo de inflamação do TA, DM2 e psoríase.^{13,17,38,52,53,55}

		Principais propriedades e efeitos
Adipocinas	Adiponectina (Acrp30)	Propriedades anti-inflamatórias, anti-aterogénicas e insulinosensibilizantes; Inibe produção TNF- α pelos macrófagos; Estimula libertação de IL-10; Efeito contrário às adipocinas pro-inflamatórias.
	Leptina	Propriedades pro-inflamatórias; Induz a secreção de citocinas pro-inflamatórias, como o TNF- α , IL-6 e IL-22; Aumenta a produção de MCP-1 e IL-8; Estimula proliferação de monócitos e a diferenciação em macrófagos; Suprime expressão de adiponectina.
	Resistina	Propriedades pro-inflamatórias; Expressa por adipócitos e macrófagos; Regula a resistência à insulina; Induz produção de citocinas pro-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α .
Citocinas	TNF-α	Potentes propriedades pro-inflamatórias; Produzido por adipócitos, queratinócitos, monócitos, macrófagos, células dendríticas, células musculares; Promove a libertação de outras citocinas, como a IL-1 β e IL-6; Inibe/inativa a fosforilação do recetor de insulina no TA, músculo e fígado; Promove a <i>down-regulation</i> da expressão de IRS-1 e GLUT4; Estimula a lipólise com aumento da concentração de ácidos gordos livres circulantes; Favorece supressão da expressão de adiponectina; Promove hiperproliferação dos queratinócitos.
	IL-1β	Propriedades pro-inflamatórias; Inibe a via de sinalização de insulina pela supressão da fosforilação dos resíduos de tirosina no IRS-1; Promove a inflamação e destruição das células β pancreáticas; Em conjunto com TNF- α , têm ação sinérgica e aumentam a inflamação dos macrófagos do TA.
	IL-6	Propriedades pro-inflamatórias; Envolvida na inflamação, mecanismos de defesa e resposta a lesões mecânicas; Favorece supressão da expressão de adiponectina; Prejudica a libertação de insulina por redução de IRS-1 e GLUT-4.