



Universidade  
Federal  
de Pernambuco

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação –  
PROPESQ  
Centro de Ciências da Saúde  
Mestrado em Medicina Tropical

FÁBIA VASCONCELOS DE FIGUEIRÔA VALENTE

**PSORÍASE E HEPATITE C –  
ATUALIZAÇÃO E ESTUDO DA  
PREVALÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO**

Orientadora

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

RECIFE  
2006

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



Universidade  
Federal  
de Pernambuco

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação –  
PROPESQ  
Centro de Ciências da Saúde  
Mestrado em Medicina Tropical

FÁBIA VASCONCELOS DE FIGUEIRÔA VALENTE

# **PSORÍASE E HEPATITE C – ATUALIZAÇÃO E ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO**

Dissertação aprovada pelo Centro de  
Ciências da Saúde como requisito para  
obtenção do grau de Mestre em Medicina  
Tropical

Área de concentração: Dermatologia

Orientadora

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

RECIFE  
2006

Valente, Fábila Vasconcelos de Figueirôa

Psoríase e hepatite C – atualização e estudo da prevalência da associação. Recife: O Autor, 2005.

113 folhas: il., fig., tab., quadros, fórmulas.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2005.

Inclui bibliografia, anexos.

1. Psoríase Cutânea. 2. Hepatite C – Manifestações. 3. Hepatite C – Fatores de risco. I. Título.

616.36-001

CDU (2.ed.)

UFPE

616.362 6

CDD (22.ed.)

CCS2006-013



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL – MESTRADO E DOUTORADO

## RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

**FÁBIA VASCONCELOS FIGUERÔA VALENTE**

No dia 18 de novembro de 2005, às 08h00, na Sala da Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – H.C./UFPE, os Professores: Profa. Dra. **Ângela Cristina Rapela Medeiros** (Depto. de Clínica Médica-UPE – Membro Externo), Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> **Célia Maria Machado Barbosa de Castr** (Depto. de Medicina Tropical-UFPE – Membro Interno) e Prof. Dr. **Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto** (Depto. de Medicina Clínica-UFPE – Membro Externo), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a mestranda **FÁBIA VASCONCELOS FIGUERÔA VALENTE** sobre a sua Dissertação intitulada **"PSORÍASE E HEPATITE C – ATUALIZAÇÃO E ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO"**. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> **Ângela Cristina Rapela Medeiros**

aprovada com distinção

Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> **Célia Maria Machado Barbosa de Castro**

aprovada com distinção

Prof. Dr. **Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto**

aprovada com distinção

Ângela Cristina Rapela Medeiros  
Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> **Ângela Cristina Rapela Medeiros**

Célia Maria Machado B. de Castro  
Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> **Célia Maria Machado Barbosa de Castro**

Edmundo Lopes  
Prof. Dr. **Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
REITOR**

Prof Amaro Henrique Pessoa Lins

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof Celso Pinto de Melo

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof José Tadeu Pinheiro

**DIRETOR SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

Prof Heloísa Mendonça

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
TROPICAL**

Profª Heloísa Ramos Lacerda de Melo

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA TROPICAL**

Profª Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

**CORPO DOCENTE**

Profª Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Profª Elizabeth Malagueño de Santana

Profª Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Profª Geruza Dreier Vieira

Prof. Joaquim Alves Norões

Profª Maria Amélia Vieira Maciel

Profª Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Profª Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Prof Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Profª Sílvia Maria de Lemos Hinrichsen

Profª Vera Magalhães da Silveira

# DEDICATÓRIA

Às minhas filhas, “amores da minha vida”, Mariela e Laís.

A Antonio Mário, o marido, com quem o silêncio é gratificante e o diálogo, enriquecedor.

Aos meus pais, provedores constantes de amor e segurança.

As minhas maiores amigas e companheiras, minhas irmãs Irla e Raquel.

# AGRADECIMENTOS

A Deus.

A Dr<sup>a</sup>. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho, principal responsável pela realização deste trabalho, agradeço a amizade, a credibilidade, a compreensão, a disponibilidade constante e a orientação.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ximenes, pelas observações sempre perspicazes e ajuda na elaboração do projeto.

A Dr<sup>a</sup>. Laís Guimarães Vieira, pela contribuição estatística e ajuda na formatação final deste trabalho.

À Médica Dr<sup>a</sup>. Fátima Brito, agradeço pelo encaminhamento dos pacientes e, à amiga, pelo acompanhamento e pela forma sempre paciente de ajudar em todas as fases deste trabalho.

Aos funcionários do Serviço de Dermatologia do Centro de Saúde Amaury de Medeiros - CISAM, pela receptividade e ajuda.

Aos Médicos do Programa de Medicamentos Excepcionais, Dr<sup>a</sup>. Iara Sant'Anna e Dr. Paulo Guedes, que possibilitaram o trabalho encaminhando os pacientes.

Aos funcionários do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas – UFPE, pela ajuda iniciada em minha formação em dermatologia, que souberam amadurecer como profissionais e apoiar esta pesquisa.

Ao Dr. Márcio Lobo e Dr<sup>a</sup>. Sarita Martins, exemplos de caráter que nos formaram e nos ensinaram a querer bem.

Aos Professores da Dermatologia do Hospital das Clínicas, em especial ao Prof. Dr. Josemir Belo, pela minha formação acadêmica e de bondade, o que também é um aprendizado.



Às estudantes Gabriela Gomes e Patrícia Cariolano, pela contribuição na coleta e no processamento dos exames laboratoriais dos pacientes.

A Ana Cecília Albuquerque e Flavia Helena de Carvalho, pela colaboração na realização dos testes sorológicos e imunológicos.

Às secretárias Márcia Batista, Mônica Umbelino e Andréia Alves de Lima, a quem coube a árdua tarefa de diversas vezes reorganizar a agenda de atendimentos, para fosse possível priorizar nosso aprimoramento cultural.

A Dr<sup>a</sup>. Aurilene Bandeira pelos conselhos e ajuda na Bibliografia.

A todos aqueles que direta e indiretamente participaram, agradeço verdadeiramente.

# EPÍGRAFE

Quando você trabalha,  
você é uma flauta através de cujo âmago  
o murmurar das horas se transforma em música.

Amar a vida através do trabalho  
é conhecer o segredo mais profundo da vida.

Todo o trabalho é vazio a não ser que haja amor,  
porque o trabalho é o amor tornado visível

Kahlil Gibran

# LISTA DE ABREVIATURAS

AR – Artrite reumatóide

CAA – Célula apresentadora de antígeno

CAA\* - Célula apresentadora de antígeno ativada

CDC – *Center of Disease Control and Prevention*

CMV - Citomegalovirus

CPH – Coproporfiria hereditária

D – Descamação

D-ALA-D – Deficiência de ácido  $\delta$  aminolevulínico dihidratase

DNA – Ácido desoxirribonucléico

E – Eritema

EGF – Fator de crescimento epidérmico

ELISA – *Enzyme-immune linked sorbent assay*

EN – Eritema nodoso

FNT $\infty$  - Fator de necrose tumoral alfa

HCR – receptor humano de histocompatibilidade

HCV – Vírus da hepatite C

HHV – Herpes vírus humano

HIV – Vírus da Imunodeficiência humana adquirida

HLA – Antígeno leucocitário humano

HM-GSF – Fator estimulador de colônias de granulócitos e leucócitos

I – Infiltração

ICAM – Molécula de adesão intercelular

IFN $\infty$  - Interferon alfa

IFN $\gamma$  - Interferon gama

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IL – Interleucina

LFA – Antígeno funcional linfocitário

LP – Líquen plano

MHC – Complexo maior de histocompatibilidade

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAI – Porfiria aguda intermitente

PASI – *Psoriasis Area and Severity Index* (índice de severidade e de área psoriática)

PCR – Reação em cadeia de polimerase

PEC – Porfiria eritropoiética congênita

PPE – Protoporfiria eritropoiética

PUVA – Psoralênico mais Ultravioleta A

PV – Porfiria variegada

SAPASI – *Self Administred Psoriasis Area and Severity Index*

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

UPE – Universidade de Pernambuco

UVB – Ultravioleta B

V $\beta$  - Variante de cadeia beta

VCAM 1 – Molécula de adesão vascular endotelial

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela III-1- Distribuição etária de 283 pacientes segundo grupos caso e controle – Hospital das Clínicas da UFPE e Centro de Saúde Amaury de Medeiros da UPE – 2005 .....	83
Tabela III-2 - Distribuição de 283 pacientes dos grupos caso e controle segundo fatores de risco para hepatite C – Hospital das Clínicas da UFPE e Centro de Saúde Amaury de Medeiros da UPE – 2005.....	85

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico III-1 – Distribuição de 283 pacientes quanto à situação marital – Hospital das Clínicas da UFPE e Centro de Saúde Amaury de Medeiros da UPE – 2005.....	84
Gráfico III-2 – Distribuição de 283 pacientes quanto aos métodos diagnósticos empregados – Hospital das Clínicas da UFPE e Centro de Saúde Amaury de Medeiros da UPE – 2005 .....	84

## LISTA DE QUADROS

Quadro I-1 – Tipos de tratamento para psoríase.....	36
Quadro I-2 – Mecanismo de ação e características farmacológicas das drogas empregadas para tratamento tópico da psoríase .....	37
Quadro I-3 – Mecanismo de ação e características farmacológicas das drogas empregadas para tratamento sistêmico da psoríase.....	40
Quadro II-1 – Manifestações extra-hepáticas não dermatológicas da hepatite C .....	58
Quadro II-2 – Manifestações extra-hepáticas dermatológicas da hepatite C .....	59

## LISTA DE FÓRMULA

Fórmula I-1 - Cálculo do <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI) e da alteração clínica (Langley; Ellis, 2004) .....	35
--	----

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
LISTA DE TABELAS.....	XII
LISTA DE GRÁFICOS.....	XII
LISTA DE QUADROS.....	XIII
LISTA DE FÓRMULA.....	XIII
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>ARTIGO I - PSORÍASE CUTÂNEA – REVISÃO DA LITERATURA DE 1950 A 2005.....</b>	<b>18</b>
RESUMO.....	18
ABSTRACT.....	19
INTRODUÇÃO.....	19
EPIDEMIOLOGIA.....	20
BASES GENÉTICAS DA PSORÍASE.....	22
IMUNOPATOGÊNESE.....	25
QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO.....	29
FATORES DESENCADEANTES DA PSORÍASE.....	31
TRATAMENTO.....	34
<i>Tratamento tópico.....</i>	<i>36</i>
<i>Terapia combinada.....</i>	<i>38</i>
<i>Tratamento sistêmico.....</i>	<i>38</i>
<i>Terapêutica clássica.....</i>	<i>39</i>
<i>Agentes biológicos.....</i>	<i>42</i>
<i>Tratamento fototerápico.....</i>	<i>44</i>
CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
<b>ARTIGO II - MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA HEPATITE C.....</b>	<b>54</b>
RESUMO.....	54
ABSTRACT.....	55
INTRODUÇÃO.....	55
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EXTRA-HEPÁTICAS DA HEPATITE C.....	58
MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS DERMATOLÓGICAS MAIS FREQUENTES DA HEPATITE C.....	59
<i>Vasculites associadas a crioglobulinemias.....</i>	<i>59</i>
<i>Líquen plano.....</i>	<i>60</i>
<i>Porfiria cutânea tarda.....</i>	<i>61</i>

<i>Eritema necrolítico acral</i> .....	64
<i>Eritema multiforme e eritema nodoso</i> .....	65
<i>Psoríase</i> .....	65
CONCLUSÃO.....	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
<b>ARTIGO III - VÍRUS DA HEPATITE C: SOROPREVALÊNCIA E PESQUISA DE FATORES DE RISCO EM PORTADORES DE PSORÍASE</b> .....	<b>72</b>
RESUMO.....	72
ABSTRACT.....	74
INTRODUÇÃO.....	75
MÉTODO.....	79
<i>Sujeitos</i> .....	79
<i>Métodos de diagnóstico dermatológico</i> .....	80
<i>Diagnóstico da infecção por HCV</i> .....	81
<i>Pesquisa dos fatores de risco</i> .....	81
<i>A coleta de dados</i> .....	81
<i>Processamento e análise dos dados</i> .....	82
<i>Aspectos éticos</i> .....	82
RESULTADOS.....	82
<i>Prevalência de anticorpos anti-HCV</i> .....	85
<i>Referência de exposição a fatores de risco para hepatite C</i> .....	85
DISCUSSÃO.....	86
CONCLUSÃO.....	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
ANEXOS.....	94
ANEXO 1 – COMPROVANTE DE ACEITE PARA APRESENTAÇÃO DO ARTIGO III EM CONGRESSO.....	95
ANEXO 2 – APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA.....	96
ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.....	97
ANEXO 4 – FORMULÁRIO DE LEVANTAMENTO DE DADOS DA PESQUISA.....	99
ANEXO 5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO.....	100



## INTRODUÇÃO

A psoríase é classificada como doença inflamatória crônica, imunomediada pelo fato de decorrer da desregulação concomitante dos linfócitos T com conseqüente alteração do metabolismo dos queratinócitos (MEHLIS; GORDON, 2003). Seus fatores desencadeantes incluem, dentre outros, trauma, drogas, bactérias, fungos e vírus (STERN, 2001; MORRISON *et al.*, 1998).

Dentre as pesquisas desenvolvidas com o objetivo de identificar fatores desencadeantes da psoríase estão as que abordam infecção viral. O isolamento das proteínas de core p27, p15 e p12 de partículas vírus-simile em urina de pacientes psoriáticos, por cromatografia fracionada, empregando anticorpos anti-gp70 (IVERSEN, 1990), encoraja outros pesquisadores a adotar essa linha de estudos.

A presença de partículas de Coxsackievirus B<sub>1</sub> a B<sub>5</sub> (KORZHOVA *et al.*, 2001) e dos respectivos anticorpos, identificada em 100% dos soros de 25 pacientes psoriáticos, permitiu aventar a hipótese da associação entre essa infecção viral e a psoríase. Foram demonstradas também partículas semelhantes a retrovírus nas paredes de vasos sanguíneos dérmicos, em linfócitos e em células de lesão psoriática, por meio de reação cruzada com a proteína pso p27, que atua como ativadora de complemento dos complexos imunológicos na cadeia de reações da psoríase (IVERSEN, 1990).

Utilizando reação em cadeia de polimerase (PCR), investiga-se a presença de ácido desoxirribonucléico (DNA) de citomegalovírus (CMV) e das variantes 6 e 7 do herpes vírus humano (HHV) em placas estáveis de psoríase vulgar de 10 pacientes, assim como a de imunoglobulina G anti-CMV em outros 29 portadores de psoríase. Embora os autores não tenham comprovado associação significativa entre essas infecções virais e a psoríase, reafirmam a evidência circunstancial da plausibilidade da hipótese de a infecção viral desencadear psoríase (KIRBY; GRIFFITHS, 2001).

A associação entre infecção viral por CMV e psoríase é investigada na Alemanha, em 1999, por meio de pesquisa em três etapas (ASADULLAH *et al.* 1999). Inicialmente, utilizando coloração de fosfatase alcalina – anti-fosfatase

alcalina, constatou-se que a prevalência de DNA-CMV em células sanguíneas mononucleares periféricas de 30 portadores de psoríase é significativamente maior que a de 65 indivíduos saudáveis. Na segunda etapa, os autores identificam positividade para Imunoglobulina G (IgG) anti-DNA-CMV, mas não para Imunoglobulina M (IgM), indicando que a alta antigenemia poderia ser devido à infecção crônica, anterior ao desencadeamento da psoríase, o que favorece a hipótese do fator viral. Ao considerarem que o tratamento da psoríase promove redução da sintomatologia e depuração de antígenos DNA-CMV, a positividade para IgG anti-DNA-CMV, associada à negatividade de IgM anti-DNA-CMV, parece indicar uma reativação subclínica da infecção latente. Na terceira etapa, dosam o fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), que é indutor de reativação de infecção latente por CMV, constatando altas concentrações em pacientes com psoríase. Os autores concluem que nos portadores dessa doença pode haver reativação de infecção viral por CMV, secundária à elevação do FNT- $\alpha$ , envolvido na imunopatogênese da doença, o que reforça a hipótese da associação infecção viral – psoríase.

Com o decorrer do tempo, outros trabalhos, analisando pacientes psoriáticos, são publicados confirmando a concomitância de infecção viral e psoríase. Outro braço desses estudos é iniciado, buscando identificar a presença de manifestações cutâneas em pacientes com infecção viral diagnosticada.

Detalham-se essas manifestações cutâneas, incluindo a psoríase, principalmente em hepatopatas positivos para o vírus da hepatite C (HCV). Comprova-se associação significativa de líquen plano, crioglobulinemia, eritema necrolítico acral e porfíria cutânea tarda com HCV (ABDALLAH *et al.*, 2005; HADZIYANNIS, 1998; ROCA, 2004; SÈNE; LIMAL; CACOUB, 2004).

Como consequência, são feitas duas recomendações consensuais entre os diversos autores. A primeira é de que seja dada especial atenção ao exame dermatológico de pacientes portadores de HCV; a segunda, de que sejam realizados estudos para pesquisar a associação de outras manifestações cutâneas com essa infecção (ABDALLAH *et al.*, 2005; ROCA, 2004; SÈNE, LIMAL, CACOUB, 2004).

Em quatro trabalhos publicados de 1995 a 2005, abordando a relação entre infecção por HCV e psoríase, três identificam maior prevalência de HCV em pacientes psoriáticos (CHOUELA *et al.*, 1996; KANAZAWA *et al.*, 1996;

YAMAMOTO; KATAYAMA; NISHIOLA, 1995), hipótese esta não corroborada em um trabalho (TAGLIONE *et al.*, 1999).

Dada a plausibilidade da hipótese e o desenvolvimento das atividades profissionais em centros de referências para diagnóstico e tratamento de psoríase, em hospitais universitários, buscou-se pesquisar a prevalência de hepatite C nesses pacientes.

A prevalência de hepatite C tem aumentado nos últimos anos e, em decorrência, o número de pacientes com hepatopatias crônicas diagnosticadas em estágio avançado e a taxa de mortalidade atribuível a essa infecção. Essas características fazem com que a infecção por HCV seja considerada atualmente um problema de saúde pública (SHEPARD; FINELI; ALTER, 2005).

Os estudos epidemiológicos sobre hepatite C têm contextualizado o aumento do consumo de drogas de adição injetáveis; o aumento do consumo de álcool e a prática de sexo inseguro, como fatores que elevam o risco da infecção, em todos os países. Nos países em desenvolvimento, àqueles problemas somam-se a baixa adesão no controle da higiene e na vigilância da qualidade do sangue utilizado em transfusões, comprometendo a segurança do uso de terapêutica endovenosa, aumentando o risco de transmissão do HCV. Por outro lado, a falta de recursos para a disponibilização dos testes diagnósticos e tratamento mais adequado aos portadores de hepatite C, evidencia uma situação preocupante que exige esforços no sentido de diagnosticar, mais precocemente, a infecção e implantar medidas preventivas (SHEPARD; FINELI; ALTER, 2005).

Esses aspectos têm sido considerados de vital importância em razão do impacto social que a doença exerce, incapacitando indivíduos em idade produtiva e elevando, substancialmente, os custos dos cuidados à saúde.

Nesse sentido, o diagnóstico de doenças dermatológicas, que podem ser manifestações cutâneas de infecção por HCV, sinaliza para a necessidade de submeter o paciente à investigação, propiciando diagnóstico precoce.

Outro benefício que o estudo da associação entre psoríase e infecção por HCV poderá acarretar é a maior adequação da terapêutica. Enquanto a terapêutica de uso sistêmico para psoríase é composta por drogas hepatotóxicas, os medicamentos empregados no tratamento dessa infecção viral podem exacerbar a psoríase. Assim sendo, num paciente com associação dessas

doenças, poder-se-á optar pelo esquema terapêutico com melhor relação custo-benefício.

A presente dissertação foi dividida em três artigos, abordando aspectos distintos da psoríase e de sua relação com infecção por HCV.

No primeiro artigo, fez-se uma revisão do estado de arte do conhecimento sobre psoríase, contemplando epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, associando as diversas classes de medicamentos à imunopatogênese da doença.

No segundo artigo, revisaram-se as manifestações cutâneas da hepatite C, segundo publicações nacionais e internacionais de 1995 a 2005, com ênfase em psoríase.

No terceiro e último artigo, foram apresentados os dados e resultados de uma pesquisa sobre a prevalência de infecção por HCV, em pacientes portadores de psoríase submetidos ao teste de *enzyme-immune linked sorbent assay* (ELISA).

Os pacientes foram selecionados nos Serviços de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do Centro Integrado de Saúde Amauri de Medeiros da Universidade de Pernambuco, centros de referência para diagnóstico e tratamento da psoríase, na cidade do Recife, no período de maio a agosto de 2005.

# ARTIGO I - PSORÍASE CUTÂNEA – REVISÃO DA LITERATURA DE 1950 A 2005

## PSORÍASE CUTÂNEA – REVISÃO DA LITERATURA DE 1950 A 2005

Fábia Vasconcelos de Figueirôa Valente<sup>1</sup>

### Resumo

**Introdução:** A psoríase é uma doença inflamatória crônica, com períodos de agudização, imunologicamente mediada. Nos últimos anos muito se tem escrito sobre suas características pleiomórficas referentes à prevalência, etiologia, fatores desencadeantes, patogênese e formas de apresentação. No entanto os avanços têm se restringido à introdução de novas drogas permitindo o aumento do período de remissão. **Objetivo:** Apresentar o estado de arte dos conhecimentos sobre psoríase cutânea, abordando epidemiologia, genética, etiopatogênese, diagnóstico e tratamento. **Método:** Revisão bibliográfica incluindo dois artigos nacionais e 118 internacionais publicados nos últimos 55 anos. **Conclusão:** O aumento do conhecimento da imunopatogênese da psoríase permitiu a descoberta de novos agentes terapêuticos, os quais, associados a tratamentos preconizados há muito tempo, permitiram melhor controle da doença. Todavia poucos foram os ganhos científicos relativos à etiopatogênese e aos fatores desencadeantes da doença, restringindo a adoção de condutas preventivas.

**Descritores:** Psoríase, Epidemiologia, Genética, Imunologia, Terapêutica

---

<sup>1</sup> Médica Dermatologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco  
Mestranda de Medicina Tropical – Universidade Federal de Pernambuco

## Abstract

**Introduction:** Psoriasis is a chronic, inflammatory, recurrent, immunologically mediated disease. On last years, many articles have been published about its various clinical manifestations according to prevalence, etiology, trigger factors, pathogenesis and presentation forms, but the progress has been restricted to the introduction of new drugs, which have permitted greater remission periods.

**Objective:** To present knowledge status of art about epidemiology, genetics, ethiopathogenesis, diagnose and treatment of cutaneous psoriasis. **Method:**

Bibliographic review, including two national articles and 118 international articles, published on last 55 years. **Conclusion:**

The advance on knowledge about psoriasis immunopathogenesis allowed the discovery of new therapeutic agents. Its association with recognized treatments permitted better control of this disease. Although little scientific advances on ethiopathogenesis and trigger factors have restricted the adoption of preventive conducts.

**Descriptors:** Psoriasis, Epidemiology, Genetics, Immunology, Therapeutics

## INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, com períodos de agudização, imunologicamente mediada, caracterizada por morfologia, severidade, distribuição e evolução variáveis (DE RIE; GOEDKOOP; BOS, 2004; SAMPAIO; RIVITTI, 1998).

Duas são as formas clínicas principais da psoríase: cutânea, na qual há envolvimento exclusivo de epiderme e derme, objeto do presente artigo, e a forma artropática, também denominada artrite psoriática, caracterizada por comprometimento poliarticular, predominante em pequenas articulações (KRUEGER; BOWCOCK, 2005).

Em geral, as doenças eritemato-escamosas se caracterizam por pápulas (lesões com diâmetro menor que 1 cm) ou placas (lesões maiores de 1

cm de diâmetro). eritematosas e descamativas. Diferente de outras doenças desse grupo, como a dermatite seborréica, o líquen plano, a pitiríase rósea e as tíneas, na psoríase cutânea, as lesões apresentam-se, caracteristicamente, em forma circular bem delimitada, eritematosas, com descamação abundante de cor prateada (SAMPAIO; RIVITTI, 1998).

Dadas suas características pleiomórficas referentes à prevalência, etiologia, fatores desencadeantes, patogênese e formas de apresentação, ainda pouco definidas, muito se tem escrito nos últimos anos sobre a enfermidade. Todavia pouco se tem avançado em conhecimento, exceto no que concerne ao tratamento, no qual a introdução de novas drogas permitiu o aumento do período de remissão (SCHLEYER; LANSTHALER; SZEIMIES, 2005).

O presente artigo objetiva apresentar o estado de arte dos conhecimentos sobre psoríase cutânea, por meio de revisão bibliográfica dos últimos 55 anos, incluídos dois artigos nacionais e 118 internacionais, abordando epidemiologia, etiopatogênese, diagnóstico e tratamento.

## **EPIDEMIOLOGIA**

A psoríase é uma doença de distribuição mundial com prevalência estimada em 2,2% a 2,6%, porém variável de acordo com o local, a população estudada, o conceito utilizado (pontual ou por período) e o método usado para o diagnóstico da doença (GELFAND *et al.*, 2005).

Na psoríase, a razão gênero feminino:masculino é aproximadamente igual a um, mas a distribuição etária caracteriza-se por pico de incidência bimodal, entre a idade de 15 anos a 20 anos e entre 55 anos e 60 anos (HENSELER; CHRISTOPHERS, 1985).

O primeiro estudo epidemiológico de base populacional foi conduzido por Lomholt, em 1963, nas ilhas Faroe, território da Dinamarca, situadas no Atlântico Norte. Examinando 10.984 habitantes, correspondentes a aproximadamente dois terços da população local, determinou prevalência de psoríase igual a 2,8% (IONHALT, 1964; LOMHOLT, 1963).

Em 1994, foram desenvolvidos estudos de prevalência no continente africano. No leste, incluindo Quênia, Uganda e Tanzânia, a prevalência encontrada foi 3,5%, 2,8% e 3%, respectivamente. No Oeste, que apresenta clima com maior pluviosidade, quente e úmido, a psoríase ocorreu numa variação de 0,08% a 0,4%, na Nigéria e 0,3%, em Angola (FARBER; LEXIE, 1994).

A comparação desses estudos sugeriu que a psoríase ocorre com maior frequência em países de clima frio, em relação aos de clima tropical, quente e úmido, hipótese que foi corroborada em pesquisas realizadas entre 1998 e 2005 (DE RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004; FARBER; NALL, 1998; GELFAND *et al.*, 2005; RAYCHAUDHURI; FARBER, 2001).

Nos países de clima frio, a prevalência varia conforme latitude e longitude, fatores geográficos que influenciam nas condições climáticas (DE RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004), alcançando cifras iguais a 3,7% na Espanha, 4,7% no Canadá, 4,8% na Escócia e na Noruega, 5,5% na Irlanda, 6,5% na Alemanha, e um máximo de 11,8% em Kazach'ye, localizada em uma região ártica da Rússia (FARBER; NALL, 1998).

Nos Estados Unidos, por meio de dois estudos realizados em períodos distintos, identificou-se uma queda da prevalência da psoríase. Em 1998, Farber e Nall relataram 4,6%, enquanto que, em 2001, na primeira pesquisa de base populacional de prevalência de psoríase e artrite psoriática, a *National Psoriasis Foundation* (2001) estimou que aproximadamente 2% dos americanos seriam portadores de psoríase, correspondendo a 4,5 milhões de pessoas.

Nesses estudos epidemiológicos, os diversos autores apenas enunciaram hipóteses para as variações detectadas, com base nas características geográficas dos países. Foram as pesquisas sobre prevalência em populações de diversas etnias que trouxeram luz a novas hipóteses.

Na América Central, onde a população era composta por várias etnias incluindo índios nativos, caucasianos e descendentes de africanos, a prevalência da psoríase, em 1978, igualava-se a 0,7% na Guatemala e em Honduras, assim como havia variação entre 0,2% e 0,9% em diferentes localidades da Nicarágua, segundo estudo populacional envolvendo 3.140 portadores de patologias cutâneas (FAILMEZGER, 1978). Todavia, no México,



em 1998, igualava-se a 3% (FARBER; NALL, 1998). Na América do Sul, essa taxa alcançava 1,35% no Brasil, 2% na Venezuela e 4,2% no Paraguai (FARBER; NALL, 1998).

Em estudo de base populacional, publicado em 2005, incluindo 27.220 americanos, 21.921 caucasianos e 2.443 afro-americanos, com o objetivo de verificar a diferença de prevalência da psoríase entre americanos caucasianos e afro-americanos, os autores relataram que entre estes havia uma redução de 52% em relação aos caucasianos com taxa igual a 1,3% e 2,5% entre os caucasianos e afro-americanos, respectivamente (GELFAND *et al.*, 2005).

A prevalência de psoríase, em populações formadas por grandes misturas étnicas, como ocorria no Egito e na África do Sul, igualava-se a 3% e 4,5%, respectivamente (RAYCHAUDHURI; FARBER, 2001). No entanto, em povos de etnia com menor miscigenação, a psoríase apresentava baixas taxas de prevalência, como identificado entre japoneses, estando ausente do quadro nosológico de populações como os aborígenes australianos (GREEN, 1984) e índios da América do Sul (CONVIT, 1962).

O comportamento diferente da psoríase em populações etnicamente mais homogêneas, quando comparadas àquelas com misturas étnicas mais acentuadas, parece confirmar a relação da psoríase com o sistema HLA, o que se traduz nas taxas de prevalência (RAYCHAUDHURI; FARBER, 2001). Essas e outras constatações estimularam os estudos genéticos da enfermidade, tanto para compreender sua patogênese, quanto na busca de alternativas terapêuticas.

### **BASES GENÉTICAS DA PSORÍASE**

Observações isoladas da ocorrência familiar da psoríase, sugerindo influência do fator genético, foram pioneiramente descritas em 1801 (WILLAN, 1953), servindo de base para que fossem conduzidos, em 1917 e 1931, dois estudos estatísticos independentes, nos quais foi proposto um modo de herança dominante para psoríase, com diferentes penetrâncias (HOEDE, 1931).

Em 1963, Lomholt apresentou estudo realizado com a população de três das Ilhas Faroe, na Dinamarca, que se tornou um clássico da literatura. Em pesquisa domiciliar a 1.915 casas, incluindo 2.340 famílias, diagnosticou 312 casos de psoríase (2,8%). Ao identificar que, dentre estes portadores da doença, 91% tinham parentes afetados, o autor supôs um modo de herança multifatorial, na qual haveria um componente genético associado à influência ambiental, concluindo que: “... Apesar de ser, no momento, impossível demonstrar o tipo de herança, não há dúvidas de que a psoríase é uma doença geneticamente determinada” (IONHALT, 1964; LOMHOLT, 1963).

Ao longo dos últimos 30 anos, diversas hipóteses têm sido aventadas para explicar a herança genética da psoríase, dentre elas estão: herança multifatorial desencadeada por fatores ambientais como drogas, ingestão alcoólica, *stress* e alterações do sistema imunológico (FARBER; NALL, 1998; HARVIMA *et al.*, 1996); a expressão fenotípica dependente da herança genômica paterna ou materna, o que explicaria a maior incidência de psoríase em homens de pai afetado do que em mulheres de mãe afetada (HALL, 1990; TRAUPE *et al.*, 1992), assim como a hipótese de instabilidade alélica durante a mitose, segundo a qual a susceptibilidade e a severidade estariam condicionadas à ocorrência de expansão ou contração do comprimento do segmento de DNA repetido (THEEUWES; MORHENN, 1995).

A hipótese da herança multifatorial, associada a um componente ambiental, foi reforçada por estudos comparativos de incidência de gêmeos monozigóticos em relação a gêmeos fraternos, os quais se constituem numa das maneiras mais confiáveis para estabelecer a influência genética de uma doença. Em 1982, a identificação de 56,2% de concordância da presença da doença dentre 32 pares de gêmeos monozigóticos (BRANDRUP *et al.*, 1982) motivou uma pesquisa maior, integrada por cinco estudos com gêmeos (FARBER; NALL, 1998). Dentre 219 pares de gêmeos, mediana de concordância nos monozigóticos igualou-se a 65% quanto à presença da psoríase, em contraste com 23% para os dizigóticos. Os monozigóticos apresentaram, também, mais freqüentemente, semelhança quanto à idade de início da doença, padrão de distribuição e severidade. Os autores concluíram que a psoríase segue um modo de herança multifatorial, havendo um

componente hereditário que contribui para manifestações diferentes da doença (FARBER, NALL, 1998). O fato de que a concordância para psoríase entre gêmeos monozigóticos não alcançou 100%, embora pudesse variar entre 60% e 90% ou mesmo apresentar taxa de incidência tão baixa quanto 35%, reforçou a ação ambiental como segundo fator de influência (SWANBECK *et al.*, 1995).

As constatações da herança multifatorial da psoríase levaram à formação de grupos multicêntricos, colaborativos para pesquisas sobre genética da doença. Dentre eles, destacou-se o *International Psoriasis Genetic Consortium Study*, publicado em 2003, no qual se comprovou uma forte associação entre os antígenos humanos de histocompatibilidade (HLA) do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) e a psoríase, especialmente o HLA CW\*0602, presente no braço curto do cromossomo 6 (CAPON *et al.*, 2002), em aproximadamente 50% desses pacientes, mas em apenas 10% dos controles do norte europeu (BOWCOCK; COOKSON, 2004).

Admite-se que a presença do HLA Cw\*06 parece explicar as duas formas de apresentação clínica da psoríase, descritas por Henseler e Christophers, em 1985. A forma clínica tipo I, responsável por mais de 70% dos casos, tem início mais precoce, antes da quarta década de vida (média de 16 anos e 22 anos, em mulheres e homens, respectivamente), evolução clínica mais grave e incidência familiar maior e está mais associada ao sistema HLA-Cw6, e a tipo II, de aparecimento mais tardio, após os 40 anos de idade (média de 60 anos e 57 anos, em mulheres e homens, respectivamente), e curso mais benigno em relação ao tipo I.

Apesar do meio ambiente afetar a expressão fenotípica da doença, sem dúvida o fator genético tem papel preponderante. Os estudos epidemiológicos têm corroborado a hipótese de multifatorialidade da psoríase, embora seja atribuída maior importância ao HLA-Cw, codificador da corneodesmosina, localizado no cromossomo 6, e ao receptor humano de histocompatibilidade (HCR); todavia as pesquisas sugerem que o HLA-Cw atua muito mais como marcador gênico, do que como agente causador (BARKER, 2001).

## **IMUNOPATOGÊNESE**

A história da patogênese da psoríase data do início dos anos 60, quando foi demonstrada a ocorrência de hiperproliferação ao nível dos queratinócitos (VAN SCOTT; ECKEL, 1963). Do questionamento quanto à origem dessa proliferação epidérmica, surgiram duas linhas de pesquisa. A primeira, para identificar alterações bioquímicas intrínsecas dos queratinócitos que constatou uma série de defeitos nessas células em lesões psoriáticas. A segunda linha, para estudar os distúrbios imunes relacionados à doença que demonstrou anormalidades na resposta imune celular e humoral (GLINSKI *et al.*, 1977; RIMBAUD *et al.*, 1973), além de forte associação entre psoríase e antígenos de histocompatibilidade (RUSSEL; SCHULTES; KUBAN, 1974; SEIGNALET *et al.*, 1974).

Em 1978, Guilhou, Meynadier e Clot integraram estas alterações bioquímicas e imunológicas em uma única teoria, na qual afirmaram que a proliferação epidérmica ocorria devido à disfunção de linfócitos timodependentes. Sua comprovação ocorreu, ocasionalmente, ao se constatar os efeitos da terapia imunossupressiva com ciclosporina sobre a psoríase, em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (MUELLER; HERMANN, 1979), e foi reforçada pela demonstração da eficácia de tratamentos experimentais com anticorpos anti-CD4 e com a toxina diftérica de fusão para receptores da interleucina-2 (IL-2) (GOTTLIEB *et al.*, 1995; NICOLAS *et al.*, 1996).

As pesquisas subseqüentes objetivaram esclarecer a via de ativação dos linfócitos T na psoríase. Essa hipótese foi comprovada ao se constatar a expansão seletiva de linfócitos T devido à interação de superantígenos bacterianos com variante de cadeia beta ( $V\beta$ ) dos receptores específicos desses linfócitos, em pacientes com desencadeamento ou exacerbação da psoríase após infecção estreptocócica de orofaringe (LEUNG *et al.*, 1995; LEWIS *et al.*, 1993). Outras evidências foram: a ação viral na ativação linfocitária, constatada quando da concomitância de psoríase e infecção por vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV), relatos de participação de superantígenos retrovirais nas doenças autoimunes (CONRAD *et al.*, 1997) e a

presença de material antigênico de possível origem retroviral na epiderme psoriática (IVERSEN, 1990).

A psoríase, do ponto de vista imunológico, é basicamente uma doença decorrente da desregulação dos linfócitos T, que participam da iniciação e da manutenção da doença, por meio da desregulação concomitante do metabolismo dos queratinócitos. O processo de atuação dos linfócitos T na psoríase pode ser desmembrado em três etapas principais: a) ativação inicial dos linfócitos T, b) migração dos linfócitos para a pele e c) atividade efetiva dos linfócitos na pele, por meio da secreção de citocinas e ativação da cascata imunológica (MEHLIS; GORDON, 2003) (Figura 1).

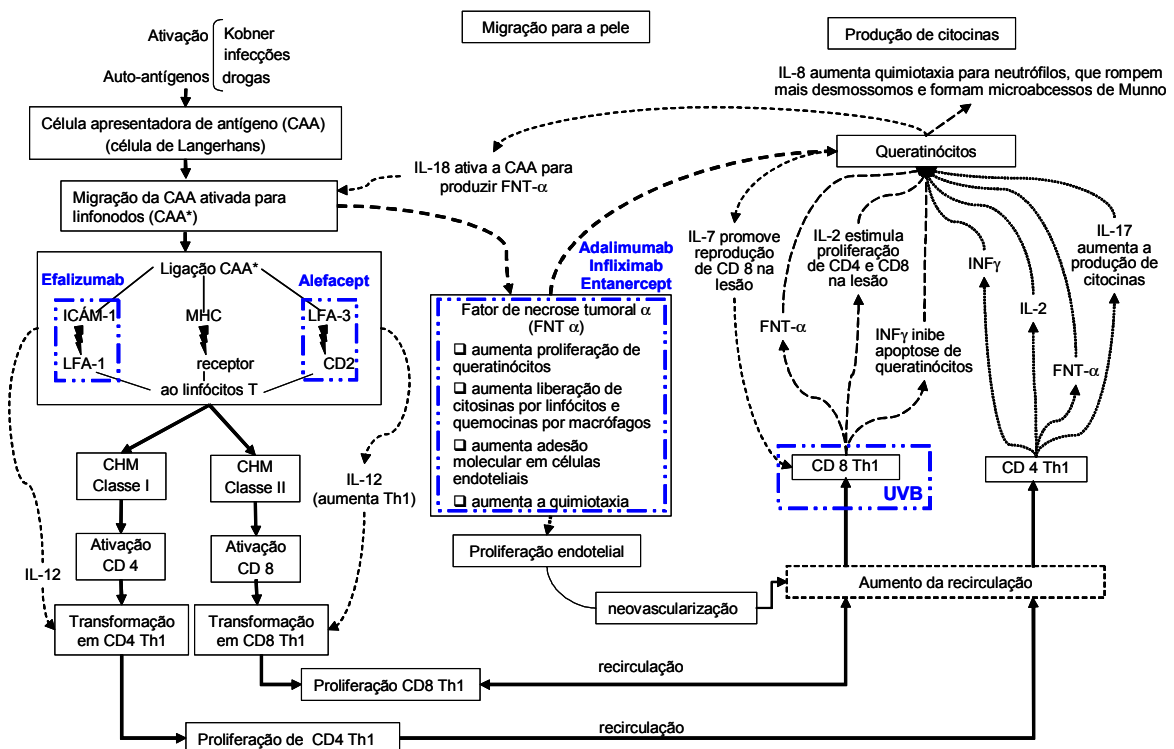


Figura I-1– Imunopatogênese da psoríase e local de ação dos agentes biológicos

Na ativação inicial dos linfócitos T ocorrem, seqüencialmente:

- liberação de auto-antígenos por meio de injúrias celulares ou teciduais como, por exemplo, trauma, infecções ou uso de drogas.
- ligação dos auto-antígenos à célula apresentadora de antígeno (CAA), a qual se torna imunologicamente ativada (CAA\*);
- migração da CAA\* para os linfonodos regionais;

- ligação, de forma reversível, da CAA\* a linfócitos T, por meio de formação de um complexo molecular na interface CAA\*–linfócito T, interface esta que se denomina sinapse imunológica. Na sinapse imunológica, os principais pares de interação ocorrem entre: auto-antígeno na CAA\* e receptor de antígeno do linfócito T; molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) na CAA\* e antígeno funcional linfocitário -1 (LFA-1) no linfócito T; antígeno funcional linfocitário -3 (LFA-3) na CAA\* e CD2 no linfócito T (BERRIDGE, 1997).
- ativação antígeno-específica pelo reconhecimento de um antígeno presente no MHC, classe I ou II, da CAA\* pelo receptor específico do linfócito T (TROWSDALE; CAMPBELL, 1992);
- coestimulação, que consiste na interação de células não antígeno-específicas. Se essa coestimulação não ocorrer, os linfócitos T sofrem apoptose ou se tornam anérgicos (ARINGER, 2002; FRIEDL; GUNZER, 2001), todavia, em ocorrendo, desenvolve-se a placa psoriática.
- ativação de linfócitos T CD4 e CD8 pelo MHC classe I e MHC classe II, respectivamente;
- síntese e liberação da interleucina-12 (IL-12) pela CAA\*;
- os linfócitos CD4 e CD8, estimulados pela IL-12, se transformam em CD4 – Th1 e CD8 – Th1, sintetizadores das citocinas Th1: interleucina-2 (IL-2), fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) (AUSTIN *et al.*, 1999), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) (BONIFATI; AMEGLIO, 1999; CHANG *et al.*, 1994), além de fator estimulador de colônias de granulócitos e leucócitos (GM-GSF), fator de crescimento epidérmico (EGF) (ARINGER, 2002),
- proliferação de CD4 – Th1 e CD8 – Th1;
- síntese e liberação do FNT- $\alpha$  pela CAA\*, que exerce, dentre outras ações, as de: a) aumento da liberação de citocinas pelos linfócitos e quemocinas pelos macrófagos, b) aumento da expressão da ICAM-1 dos queratinócitos e da molécula de adesão vascular endotelial 1 (VCAM-1) das células endoteliais, com conseqüente aprisionamento (FUHLBRIGGE *et al.*, 1997; PICKER *et al.*, 1991) e maior ativação de linfócitos T, por ficarem expostos por mais tempo a citocinas e quemocinas circulantes (KUPPER, 2003). Além disso, a FNT- $\alpha$  promove aumento da proliferação dos queratinócitos e de células endoteliais com formação de neocapilares e aumento da

recirculação linfocitária (CHAUDHARI *et al.*, 2001; KUPPER, 2003; LEONARDI *et al.*, 2003).

- migração dos linfócitos CD4 – Th1 e CD8 – Th1 para a pele, dando início à resposta imune local da psoríase (ROBERT; KUPPER, 1999).
- desencadeamento da cascata imunológica, representado pela liberação de citocinas Th1:
  - Citocinas liberadas pelo CD8
    - FNT- $\alpha$ ;
    - IL-2 – estimula proliferação de CD4 e CD8 na lesão;
    - IFN- $\gamma$  – promove hiperproliferação de queratinócitos por inibição da apoptose; aumento da expressão de ICAM-1 nas células endoteliais, facilitando a circulação linfocitária.
  - Citocinas liberadas pelo CD4
    - FNT- $\alpha$ , IL-2, IFN- $\gamma$ ;
    - IL-17 – interage com o IFN- $\gamma$  para aumentar a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos queratinócitos, como IL-6 e IL-8, aumentando o influxo de células T na pele, o que contribui para a manutenção da placa psoriática.
  - Citocinas liberadas pelos queratinócitos
    - FNT- $\alpha$ ;
    - IL-6 – estimula a proliferação de queratinócitos;
    - IL-8 – estimula a proliferação de queratinócitos e aumenta a quimiotaxia de neutrófilos, que promovem ruptura dos desmossomos de queratinócitos e formação do microabcesso de Munro, além de manter a diferenciação dos linfócitos T para Th1 (GILLITZER *et al.*, 1996);
    - Fator de transformação de crescimento (TGF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ ) – promove angiogênese e hiperpermeabilidade vascular (FRIEDL; GUNZER, 2001).

## **QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO**

A psoríase pode apresentar-se sob cinco formas clínicas (FITZPATRICK, 1992):

- psoríase vulgar ou crônica em placas: corresponde a 85% a 90% dos casos, em todas as faixas etárias (BIONDI ORIENTE *et al.*, 1989), e caracteriza-se pela presença de placas típicas, de distribuição bilateral, com algum grau de simetria, persistentes por meses ou anos, com períodos de agudização e acalmia. As localizações mais freqüentes das lesões são: cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região lombar e periumbilical. A psoríase vulgar apresenta variantes segundo a conformação das lesões, podendo ser anular e girata.
- psoríase eruptiva ou gutata: corresponde a aproximadamente 10% dos casos (BIONDI ORIENTE *et al.*, 1989). Essa forma, mais freqüente em crianças e adolescentes, de instalação geralmente aguda é precedida por infecção de vias aéreas superiores por estreptococos; apresenta lesões de menor diâmetro que as da psoríase vulgar, localizadas preferencialmente no tronco e nas extremidades proximais dos membros superiores e inferiores. Em crianças, seu prognóstico é bom e apresenta remissão muitas vezes espontânea.
- psoríase palmo-plantar: denominada em virtude da localização das lesões bem delimitadas, que se caracterizam por eritema e descamação, podendo ser transgressivas e acompanhadas de fissuras, representa menos de 3% dos casos e é considerada de difícil diagnóstico, dada sua semelhança com eczemas (LARKO, 1995).
- psoríase eritrodérmica: encontrada em 3% dos casos, é a forma que pode ocorrer primária e abruptamente ou como complicação gradual de outras apresentações clínicas de psoríase. Caracteriza-se pela presença de grandes áreas cobertas por eritema e descamação, acometendo geralmente 75% da superfície corporal, incluindo áreas poupadas na psoríase em placas, como a face (FITZPATRICK, 1992).
- psoríase pustulosa: constitui uma variante aguda, clinicamente bem distinta da psoríase vulgar, na qual está presente erupção súbita de pústulas



estéreis, circundadas por halo eritematoso de 2 mm a 3 mm de diâmetro. Pode-se apresentar na forma generalizada, com febre e disseminação das lesões sobre o tronco e extremidades distais de membros inferiores e superiores, incluindo lâminas ungueais, podendo ser acompanhada por eritema difuso, ou localizada em regiões palmar e plantar (forma pustulosa palmo-plantar e a acrodermatite contínua de *Hallopeau*) (FITZPATRICK, 1992).

As lesões psoriáticas, descritas inicialmente por Woronoff, em 1926, (WORONOFF, 1999) apresentam demarcação evidente com a pele normal e têm bordas bem delimitadas, poliarqueadas, eritematosas, infiltradas, com destacamento de escamas espessas e de coloração prateada.

Quando se escarifica a lesão, as escamas adquirem coloração nacarada, correspondendo semiologicamente ao sinal da vela. No entanto, realizando-se escarificação mais profunda, observa-se o orvalho sangrante ou sinal de Auspitz, que corresponde histologicamente à dilatação dos vasos sanguíneos em nível das papilas dérmicas (FITZPATRICK, 1992).

Embora o diagnóstico da psoríase seja eminentemente clínico, a análise histológica das lesões também serve de base para a inclusão dessa dermatopatia no grupo das dermatoses eritemato-escamosas. Histologicamente, observam-se dilatação e aumento da tortuosidade dos vasos sanguíneos superficiais, originando o eritema, assim como hiperplasia epidérmica com um padrão denominado psoriasiforme, no qual ocorre alongamento dos cones epiteliais (hiperplasia microscópica), com infiltração leucocitária mononuclear na derme papilar e polimorfonuclear, no estrato córneo (KRUEGER; BOWCOCK, 2005; SAMPAIO; RIVITTI, 1998).

A explicação do aspecto das lesões psoriáticas reside na alteração do ciclo celular. Na pele normal, a razão entre queratinócitos proliferativos e não proliferativos é aproximadamente de 60% (GELFANT, 1982), enquanto que na psoríase chega a 100%, uma vez que o tempo médio do ciclo celular nessa doença é reduzido de 311 h para 36 h (WEINSTEIN; MCCULLOUGH; ROSS, 1985). Aventa-se a hipótese de que a hiperproliferação dos queratinócitos não está restrita à camada basal, onde se situam as células-mãe, mas envolve também as células suprabasais (LEIGH *et al.*, 1995). Associada à

hiperproliferação dos queratinócitos, na psoríase, ocorrem modificações de distribuição das variantes moleculares de queratina, com predomínio dos tipos K1 e K16, habitualmente ausentes na epiderme normal, além do K17, presente também nos folículos pilosos normais, mas em baixos níveis (LEIGH *et al.*, 1995).

### **Fatores desencadeantes da psoríase**

Três fatores principais têm sido considerados como agentes desencadeadores ou agravantes das lesões de psoríase: stress, injúria cutânea e infecção.

Historicamente, 30% a 50% dos pacientes adultos referem exacerbação de psoríase após stress (RAPP *et al.*, 1999; SPULS *et al.*, 1997; STUDNIBERG; WELLER; PUVA, 1993; WEINSTEIN; WHITE, 1993), percentual que pode chegar a 90% dos casos em crianças (GAWKRODGER, 1997). O fato de o stress levar ao aparecimento ou ao agravamento da doença ainda não é uma unanimidade, pois estudos em gêmeos monozigóticos, discordantes para psoríase, demonstraram que o gêmeo sadio não apresentava história de stress diferente do portador de psoríase (BRANDRUP *et al.* 1982). Todavia deve-se considerar a plausibilidade do stress como fator desencadeante ou agravante da psoríase por provocar alterações na via imunológica, como também menor adesão desses pacientes a um tratamento tópico ou sistêmico.

Em 1877, Koebner descreveu o desencadeamento de lesão psoriática por trauma em áreas de pele sadia de pacientes psoriáticos. Esta reação, também induzida experimentalmente, foi denominada fenômeno de Koebner ou resposta isomórfica (MILLER, 1982). O trauma tem sido relatado como: escoriações, tatuagem, mordida de animal, picada de inseto, frio, fricção, pressão sobre a pele, queimadura, sapatos mal adaptados aos pés e o próprio ato de barbear (WEISS; SHEMER; TRAU, 2002).

De forma geral, no fenômeno de Koebner, ocorrem: manifestação no período entre dois dias e quatro anos após o trauma (BERNSTEIN; KANTOR,

1992), maior incidência nas injúrias durante fase de atividade da doença na maioria dos doentes psoriáticos e maior frequência no inverno do que no verão, o que está provavelmente relacionado à melhora clínica da psoríase nesta estação do ano (FARBER; NALL, 1998; FITZPATRICK, 1992).

Embora o fenômeno de Koebner possa ocorrer em outras enfermidades dermatológicas, é na psoríase que mais tem sido estudado. A investigação das possíveis causas da resposta isomórfica inclui tanto os fatores endógenos quanto os exógenos, como infecções fúngicas e virais (CALLIS; KRUEGER, 2003; CORNELL; STOUGHTON, 1985). Alguns pesquisadores entendem que a denominação fenômeno de Koebner não deve ser empregada para processos infecciosos ou alérgicos (BOYD; NELDER, 1990); mesmo assim a relação entre psoríase e infecção tem sido alvo de diversas pesquisas, considerando seu desencadeamento como resposta a um trauma interno, ao nível celular, diferente do trauma sobre a epiderme (EDDY; ASCHHEIM; FARBER, 1964; HOFFMANN, 1950; MONACELLI, 1971; WEISS; SHEMER; TRAU, 2002).

O mais antigo trabalho relacionando a psoríase à infecção data de 1952, no qual Nnorholm–Pedersen (LAUHARANTA, 1997) relataram que mais de 40% dos pacientes aparentemente tinham uma infecção desencadeante. Outro estudo, envolvendo 245 crianças, revelou que 25% tinham o início da doença após uma infecção, afetando a árvore respiratória superior na maior parte dos casos, e que 50% das crianças psoriáticas agudizaram a doença após duas a três semanas da infecção (GAWKRODGER, 1997).

Mais recentemente, com base nos estudos da imunopatogênese da psoríase, ela tem sido associada a infecções bacterianas ou virais. Identificou-se vinculação entre infecção estreptocócica e psoríase (ICN, 1998). Constatou-se que a SIDA não apenas agrava ou exacerba a doença, como aumenta sua incidência (MORISON *et al.*, 1998; STERN, 2001).

A questão central dos estudos sobre os fatores desencadeantes ou agravantes de psoríase é sua ação na resposta linfocitária. Recentes estudos sugerem que células T CD8+ na lesão psoriática, com restrição de variante da cadeia beta de proteína dos receptores (CHANG *et al.*, 1994; MENSSEN *et al.*, 1995), comportam-se como antígeno-específicas (MENSSEN *et al.*, 1995).

Os linfócitos T intra-epidérmicos de lesão psoriática preferencialmente expressam os genes V $\beta$ 3 e V $\beta$ 13.1, enquanto os linfócitos dérmicos expressam predominantemente os genes V $\beta$ 2 e V $\beta$ 6 (BOS; DE RIE, 1999). Essa diferença na expressão de certos genes codificadores de cadeia V $\beta$  leva a crer em uma possível clonagem dos linfócitos T presentes na lesão e pode sinalizar a expansão lesional de certas subpopulações de linfócitos T que reconhecem especificamente determinados antígenos ou superantígenos relacionados à psoríase. Dentre esses superantígenos, têm sido pesquisados: o auto-antígeno do estrato córneo, o papilomavirus humano 5 (HPV5) e outras moléculas antigênicas (BOS; DE RIE, 1999).

Uma hipótese, enunciada entre 1970 e 1980, que não pode ser negada porque ainda não foi testada em modelos de linfócitos T, é a ação imunológica sobre auto-antígenos do estrato córneo, aventada por meio da identificação por imunofluorescência de moléculas de imunoglobulina G (IgG) no estrato córneo de portadores de psoríase, as quais, hipoteticamente, estariam aderidas a esses auto-antígenos (BOS; DE RIE, 1999).

Dentre os antígenos que mais têm sido imputados à psoríase, estão as proteínas do HPV5 (MAJEWISKI *et al.*, 1999), devido à alta prevalência de seu DNA em epidermodisplasia verruciforme (EVHPV5), de anticorpos antipartículas *virus-like* L1 do HPV5 em lesões psoriáticas (MAJEWISKI; JABLONSKA, 2003) e de anticorpos contra as proteínas oncogênicas E6/E7 do HPV5, sabidamente estimuladoras da proliferação de queratinócitos. Na hipótese enunciada por Majewski e Jablonska (2003), admite-se que a indução da proliferação de queratinócitos na psoríase por vários estímulos desencadeia o ciclo do HPV5 com expressão precoce de E6/E7 e tardia da proteína viral L1. As proteínas E6/E7 podem aumentar a proliferação de queratinócitos e a tardia serve como alvo para respostas específicas de linfócitos T e B. A resposta imune contra antígenos virais na epiderme pode resultar em quimiotaxia leucocitária, formação dos abscessos de Munro e subsequente indução da placa psoriática (MAJEWISKI; JABLONSKA, 2003).

A infecção pelo vírus humano da hepatite C (HCV) também tem sido associada à psoríase, que se apresenta como uma de suas manifestações extra-hepáticas cutâneas, juntamente com a crioglobulinemia, o líquen plano, o

eritema nodoso, eritema necrolítico acral e a porfiria cutânea tarda (CACOUB *et al.*, 1999).

Têm-se pesquisado vários antígenos que poderiam ser a chave do processo psoriático, como o estreptocócico, que parece apresentar associação com o desencadeamento ou a exacerbação de psoríase (GUDJONSSON *et al.*, 2003). Todavia estudos *in vitro* têm falhado em demonstrar uma reatividade aumentada dos linfócitos T para estes antígenos, o que permite aventar duas hipóteses: a existência de uma variedade de antígenos “psoriagênicos” específicos induzindo a proliferação de clone de linfócitos T na pele, o que indica a necessidade de prosseguir essa linha de pesquisa, ou, ainda, a real inexistência de um único antígeno específico para psoríase (GUDJONSSON *et al.*, 2003; SCHLEYER; LANSTHALER; SZEIMIES, 2005).

Considerando que a cascata psoriática de inflamação e a hiperproliferação dos queratinócitos são o resultado final da interação entre linfócitos T e estes antígenos ou superantígenos, essa identificação tem levado a avanços terapêuticos importantes (SCHLEYER; LANSTHALER; SZEIMIES, 2005).

## **TRATAMENTO**

Não há consenso quanto ao tratamento ideal para a psoríase, embora haja diversos guias publicados na literatura. Isso se deve à diversidade de formas de apresentação e do acometimento de áreas anatomicamente distintas, com respostas também diversas ao tratamento medicamentoso.

O consenso, todavia, reside na consideração de que qualquer terapêutica instituída deve ter seu efeito avaliado com base em: modificações da severidade da doença, aferida por meio de pontuação atribuída antes e após o tratamento (DE RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004); melhoria da qualidade de vida do paciente (LANGLEY; ELLIS, 2004), efeito cumulativo das drogas sistêmicas e risco de desenvolvimento de carcinomas cutâneos (no caso de fototerapia).

Dentre os índices disponíveis na literatura, para avaliação da severidade da doença, o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) é o mais

largamente difundido em pesquisas, embora possa apresentar grande variação no resultado final quando a avaliação é feita por observadores distintos, de modo que no emprego em pesquisa, é recomendado que todos os pacientes sejam avaliados por um único observador. A avaliação do PASI pode ser feita também pelo próprio paciente, sendo denominado *Self Administred PASI* (SAPASI) (LANGLEY; ELLIS, 2004).

Nesse índice, o corpo é dividido em quatro áreas: cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores. Em cada uma destas áreas, deve ser atribuída nota de zero a quatro, para: eritema (E), infiltração (I) e descamação (D). O significado de cada nota é: zero (ausente), 01 (leve), 02 (moderado), 03 (severo) e 04 (muito severo). O cálculo do PASI é então realizado conforme a fórmula 1.

$$PASI = [0,1 \times (E + I + D)] \times \text{Área}_{\text{cabeça-pescoço}} + [0,2 \times (E + I + D)] \times \text{Área}_{\text{membros superiores}} + [0,3 \times (E + I + D)] \times \text{Área}_{\text{tronco}} + [0,4 \times (E + I + D)] \times \text{Área}_{\text{membros inferiores}}$$

onde

E → eritema	Área acometida por psoríase de cabeça-pescoço, membros superiores, tronco e membros inferiores avaliada de 1 a 6:
I → infiltração	
D → descamação	
avaliados em notas de 0 a 4:	Nota 1 = área < 10%
0 – sem sintoma	Nota 2 = área entre 10% - 29%
1 – sintoma discreto	Nota 3 = área entre 30% - 49%
2 – sintoma moderado	Nota 4 = 50 – 69%
3 – sintoma acentuado	Nota 5 = 70 – 89%
4 – sintoma muito acentuado	Nota 6 = 90 – 100%

$$\text{Alteração} = \frac{PASI_{\text{pré}} - PASI_{\text{pós}}}{PASI_{\text{pré}}} \times 100$$

**Fórmula I-1 - Cálculo do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) e da alteração clínica (LANGLEY; ELLIS, 2004)**

O resultado do PASI pode variar de zero a 72 pontos. A efetividade de um tratamento é avaliada pela alteração clínica, que vai corresponder à razão entre a diferença do PASI pós-tratamento e pré-tratamento, dividida pelo PASI pré-tratamento, expressa em percentual. Por exemplo: antes do tratamento, o paciente apresentava PASI igual a 50, que se reduziu a 20 após o tratamento. A melhora clínica será igual a  $(50 - 20)/50$ , que se iguala a 60% ou seja, PASI 60.

Os tratamentos disponíveis para psoríase são tópicos ou sistêmicos, isolados ou associados (Quadro I-1).

**Quadro I-1 – Tipos de tratamento para psoríase**

TRATAMENTO	CLASSE
Tópico único	Corticosteróide segundo potência
	Análogos de Vitamina D3: calcipotriol e calcitriol
	Inibidores de calcineurina: pimecrolimus e tacrolimus
	Retinóide de 3ª geração: tazaroteno
Tópico combinado	Corticosteróide associado a análogos de Vitamina D3, Inibidores de calcineurina ou tazaroteno
Sistêmicos	metotrexate
	Inibidor de calcineurina: ciclosporina
	Retinóide de 3ª geração: acitretin
	Agentes biológicos: efalizumab, alefacept, entanercept, adalimumab, infliximab
Fototerápico	Ultravioleta B (UVB)

FONTES: AAD (2005); CALLIS; KRUEGER, (2003); CHANDRARATNA, (1997); HAMILTON; STEINER, (1998); NAGPAL *ET AL.*, (1996); NAGPAL; LU; BOEHM, (2001); PETERS; WEISSMAN; GILL, (2000); STEWART; LEWIS, (1996).

### TRATAMENTO TÓPICO

Para a grande maioria dos pacientes psoriáticos prescreve-se alguma forma de tratamento tópico único (nos casos de severidade leve), enquanto que para aqueles com doença mais extensa, indica-se a terapêutica sistêmica ou a fototerapia. Dado o impacto da doença sobre a qualidade de vida do paciente, o conhecimento de que apenas 15% deles referem estar satisfeito com o tratamento (NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION, 2003) pode ajudar o médico na condução de cada caso.

Genericamente, a ação das drogas de uso tópico dá-se nos níveis celular e tecidual. Ao nível celular, ocorre a ligação da droga a receptores citoplasmáticos específicos que bloqueiam a transcrição de determinados genes, alterando, portanto a síntese protéica de fatores envolvidos na imunopatogênese da psoríase, o que promove as ações teciduais. No Quadro I-2, observam-se os diferentes mecanismos de ação de cada um dos grupos de drogas empregadas no tratamento tópico da psoríase, assim como as características farmacológicas de cada grupo de drogas, referentes a local de aplicação, dose, tempo de efeito, efeitos adversos e contra-indicações (AAD, 2005; BERNSTEIN; KANTOR, 1992; BOEHM, 2001; CALLIS; KRUEGER, 2003; GAWKRODGER, 1997; GRIFFITHS *et al.*, 2004; LEBWOHL *et al.*, 2004; NAGPAL; LU; PETERS; WEISSMAN; GILL, 2000; WEINSTEIN; WHITE, 1993).

**Quadro 1-2 – Mecanismo de ação e características farmacológicas das drogas empregadas para tratamento tópico da psoríase**

TRATAMENTO TÓPICO - Mecanismo de ação			
Mecanismo(s)	Corticosteróides	Análogos de Vitamina D3	Inibidores da calcineurina
	Inibição da síntese proteica de citocinas pró-inflamatórias e estimulação das anti-inflamatórias	Inibição da hiperproliferação de queratinócitos e sua diferenciação terminal anormal na placa psoriática	Inibição da hiperproliferação de queratinócitos e sua diferenciação terminal anormal na placa psoriática
Ação intra-nuclear direta	O complexo corticóide - receptor liga-se ao gene do fator nuclear $\kappa$ B, inibindo sua transcrição	O complexo vitamina D <sub>3</sub> -receptor liga-se à região promotora de genes, inibindo sua transcrição. Atua em fibroblastos, linfócitos T e B, monócitos, macrófagos e queratinócitos	Ligação do ácido tazarotênico ao receptor de ácido retinóico (RAR $\gamma$ ) e ativação dos genes indutores tazaroteno 1, 2 e 3 (TIG), TIG-1 - codifica a proteína que promove melhor contato célula-célula, TGI-2 - codifica proteína envolvida na manutenção da pele normal, TGI-3 - codifica proliferação de queratinócitos
Ação anti-inflamatória nuclear indireta	Bloqueio da transcrição por inibição dos fatores de transcrição	Bloqueio da transcrição por inibição dos fatores de transcrição	Complexo ácido tazarotênico - RAR $\gamma$ liga-se a uma proteína ativadora da AP-1, inibindo a ação da AP-1 em regular a atividade gênica
Ação anti-inflamatória ao nível celular	Fator inibidor nuclear $\kappa$ B, Gene de fator B de transcrição de crescimento, Gene de interleucina 10	Fator inibidor nuclear $\kappa$ B	Fator nuclear $\kappa$ B
Ação anti-inflamatória ao nível celular	Inibição de transcrição gênica, Genes de interleucina 1, 2, 6, Gene de interferon $\gamma$ , Gene de fator $\alpha$ de necrose tumoral	Genes de interleucina 2, 6, 8, Gene de interferon $\gamma$	Inibição da AP-1, Gene de interleucina 6
Ação anti-inflamatória ao nível tecidual	Th2, invertendo a razão, Th1/Th2		
Estimulação	Th1, Fator endotelial, reduzindo a dilatação capilar e o edema, Quimiotaxia linfocitária		
Ação anti-inflamatória ao nível tecidual	Fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos	Fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos, Habilidade das CAA* em estimular linfócitos	

TRATAMENTO TÓPICO - Esquema			
	Corticosteróides	Análogos de Vitamina D3	Inibidores da calcineurina
Local de aplicação	baixa e média potência: face, flexuras, genitália alta potência: demais áreas	todas as áreas exceto face, virilha e áreas intertriginosas	Tacrolimus para adultos, nas formas moderadas a severas Pimecrolimus crianças de 2 a 15 anos nas formas leves e moderadas corporais
Forma de apresentação	creme, pomada e solução	creme, pomada e solução a 0,005%	solução a 0,003% creme a 1%
Dose	50g a 60g / semana sem oclusão	calcipotriol - 120g / semana	2 vezes ao dia
Efeitos colaterais	atrofia, estrias, telangiectasias, erupção acneliforme, dermatite de contato, e efeitos secundários à absorção sistêmica consistindo em inibição do eixo hipotálamo-hipofisário	hipercalcemia, irritação de pele	sensação de queimação, eritema e prurido no local de aplicação, neurotoxicidade, neurotoxicidade, hipertensão e câncer (prováveis, mas não comprovados para uso tópico)
Tempo de efeitos	imediatos, salvo nos casos de taquifíaxia, que consiste no decréscimo rápido da resposta à droga, após a administração de poucas doses	6 a 8 semanas	1 semana
Classificação	<b>baixa:</b> hidrocortisona (0,5% - 2,5%), desonide (0,05%), dexametasona (0,1%) <b>média:</b> valerato de hidrocortisona (0,2%), acetato de triancinolona (0,1%), valerato de betametasona (0,1%), fluorato de mometasona (0,1%) <b>alta:</b> flucictonida (0,05%), desoximetasona (0,25%) <b>muito alta:</b> dipropionato de clobetasol (0,05%), dipropionato de betametasona (0,05%), propionato de halobetasol (0,05%), diacetato de diflorasona (0,05%)	calcipotrieno calcifitrol taicalcitol	tacrolimus pimecrolimus
Contra-indicação		parcial no hiperparatiroidismo, requerendo monitorização da calcitria	formal na gestação



Outras medicações tópicas, como antralina e coaltar, continuam sendo usadas com menor frequência, por submeterem os pacientes a desconfortos devido a odor desagradável, maior potencial de irritação local e foliculite (LEBWOHL *et al.*, 1998; ORTONNE *et al.*, 2004).

#### TERAPIA COMBINADA

O objetivo da terapia combinada em doentes de psoríase é atingir um mesmo efeito, qual seja, o controle da reação inflamatória e da resposta imune característica da doença, por meio de ação sinérgica, que acarreta uma diminuição de dosagem das medicações e, conseqüentemente, menor risco de efeitos colaterais. Assim sendo a terapia combinada, concomitante ou em esquema rotacional, pode ser mais efetiva e segura que a monoterapia (LEBWOHL *et al.*, 2004). Apesar de se mostrarem eficazes e serem de uso freqüente, as terapias combinadas têm sido tema de relativamente poucas pesquisas.

A associação de corticosteróides tópicos a análogos de Vitamina D3 tem se mostrado segura e efetiva (ORTONNE *et al.*, 2004). O uso combinado do tazaroteno em gel com um corticóide de média potência, como a mometasona, ou de alta potência, como a fluorcinolona, leva a uma redução significativa da descamação e do eritema, com melhora global das lesões e menor incidência de efeitos colaterais, quando comparado ao tratamento com tazaroteno em monoterapia ou associado a um corticóide de baixa potência, como a hidrocortisona (LEBWOHL *et al.*, 1998).

#### TRATAMENTO SISTÊMICO

Na prática clínica, dentre os inúmeros tratamentos sistêmicos para psoríase, poucos são utilizados, fato comprovado ao se constatar que aproximadamente 87% dos pacientes com doença severa recebem tratamento tópico (KRUEGER *et al.*, 2001).

A decisão para início de tratamento sistêmico oral ou injetável é sempre complexa, e, freqüentemente, mal aceita pelos pacientes, uma vez que as drogas apresentam maior toxicidade que aquelas de uso tópico, requerendo acompanhamento médico e laboratorial contínuo. Muitos pacientes preferem tolerar os efeitos de uma doença severa aos potenciais riscos do tratamento (FELDMAN *et al.*, 2005).

A terapêutica sistêmica inclui os tratamentos clássicos, com retinóides, ciclosporina, metotrexate, e os agentes biológicos, mais recentemente introduzidos e que sinalizam com uma possibilidade de terapêutica mais efetiva e menos tóxica (FELDMAN *et al.*, 2005).

A indicação para terapia sistêmica deve ser feita analisando-se caso a caso, pois varia com a categorização da severidade da psoríase, segundo superfície corpórea comprometida e grau de incapacidade física, social, psicológica e ocupacional. Por exemplo: um paciente com mais de 5% de superfície corporal comprometida apresenta, no mínimo, doença moderada e tem indicação de terapêutica sistêmica, mas um outro, com área comprometida menor que 5%, associada à moderada incapacidade física, social, psicológica e ocupacional, é considerado de grau severo e também tem indicação dessa terapêutica (KRUEGER *et al.*, 2000).

#### TERAPÊUTICA CLÁSSICA

Na terapêutica clássica, considerada aquela que não utiliza agentes biológicos, empregam-se metotrexate, ciclosporina A e acitretin, um retinóide administrado por via oral, cujos mecanismos de ação e características farmacológicas estão expostos no Quadro I-3 (CHENG, 2005; SPULS *et al.*, 1997; ELLIS; BATTU, 2003; GOFFE; CATHER, 2003; GOTTLIEB *et al.*, 2003/2004; GRIFFITHS *et al.*, 2004; HEYDENDAEL *et al.*, 2003; ICN, 1998; KOO, 1999; KUPPER, 2003; LEBWOHL *et al.*, 1998; LEONARDI *et al.*, 2003; MUELLER; HERMANN, 1979; NAGPAL *et al.*, 1996; NOVARTIS, 2002; PETERS; GRIFFITHS *et al.*, 2000; SCHLEYER; LANDTHALER; SZEIMIES, 2005; TSONSOUNIS; STEWART; LEWIS, 1996; WEISSMAN; GILL, 2000; YAMAUCHI *et al.*, 2003).

**Quadro 1-3 – Mecanismo de ação e características farmacológicas das drogas empregadas para tratamento sistêmico da psoríase**

Tratamento sistêmico				Tratamento sistêmico			
Via de administração	Metotrexate	Ciclosporina	Retinóide - acitretin	Agentes biológicos - inibidores de células T	Agentes biológicos - anticorpos monoclonais anti-FNT $\alpha$	Agentes biológicos - inibidores solúveis do receptor de FNT $\alpha$	
Forma de apresentação	oral, intra-muscular e, mais raramente, endovenosa	oral	oral	<b>Alefacept</b> - IM ou IV <b>Efalizumab</b> - IM	<b>Adalimumab</b> - subcutânea (SC) <b>Infliximab</b> - endovenosa	<b>Entanercept</b> - subcutânea (SC)	
Dose	comprimidos de 2,5 mg, ampola de 50 mg, 500 mg e 1 g	cápsulas gelatinosas de 25 mg e 100 mg / mL	cápsulas de 10 mg e 25 mg	<b>Alefacept</b> - frasco-ampola com 7,5mg (via IM) e 15mg (via IV), liofilizado para suspensão, única de 125mg, liofilizado para suspensão <b>Efalizumab</b> - frasco-ampola dose única de 125mg, liofilizado para suspensão	<b>Adalimumab</b> - frasco-ampola, dose única, com 40mg, liofilizado para suspensão, <b>Infliximab</b> - frasco-ampola, dose única, com 50mg, liofilizado para suspensão	<b>Entanercept</b> - frasco-ampola, dose única, com 25mg e 50mg, liofilizado para suspensão	
Efeitos colaterais	anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, estomatite aftosa, diarreia, fibrose hepática, redução do clearance renal, alteração da espermatogênese, reações de hipersensibilidade, doença pulmonar, cefaléia	cefaléia, náusea, dispnéia, dor abdominal, ginecostesia, tremores, parestesias, hipertricoose, hiperplasia gengival, hipercalemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, hipomagnesemia	Alterações de função hepática, hiperipermia, pseudo-tumor cerebral, alopecia, artralgia, síndrome de hiperosmose difusa, idiopática esquelética, descalcificação cutânea, granuloma piogênico, uveíte, fechamento prematuro das epífises de crescimento, mialgias, calcificação de ligamento de tendões, efeito teratogênico	<b>Alefacept</b> - linfocitopenia, sintomas gripais, náusea, rinite, rash cutâneo e aparecimento de anticorpos anti-nucleares <b>Infliximab</b> - reações relacionadas a infusão endovenosa, tosse, rinite, síndrome lupus like <b>Adalimumab</b> e <b>Infliximab</b> - trombocitopenia, cefaléia, febre, mialgia, aumento dos riscos de infecções e de malignidade	<b>Adalimumab</b> - mais frequentes são dor no local de injeção, cefaléia, rash cutâneo e aparecimento de anticorpos anti-nucleares <b>Infliximab</b> - reações relacionadas a infusão endovenosa, tosse, rinite, síndrome lupus like <b>Adalimumab</b> e <b>Infliximab</b> - trombocitopenia, cefaléia, febre, mialgia, aumento dos riscos de infecções e de malignidade	<b>Entanercept</b> - reações no local da injeção, cefaléia e infecções de vias aéreas superiores, aumento do risco de infecções, linfoma e, mais raramente, síndrome lupus like Há risco de síndromes desmielinizantes do SNC, incluindo esclerose múltipla, cujos sintomas desaparecem com a interrupção do tratamento	
Tempo de efeitos	8 a 12 semanas	12 semanas	8 a 16 semanas	<b>Alefacept</b> e <b>Efalizumab</b> - mais de 1 curso	<b>Adalimumab</b> e <b>Infliximab</b> - em fase de estudo	<b>Entanercept</b> - após o quarto ciclo	
Condições de controle	Administração de ácido fólico (1 mg a 5 mg/dia) após a dose cumulativa de 1 g a 1,5 g, a ser repelida em intervalos de 1,5 g. Investigação laboratorial de função hepática, renal e hematológica	Monitoração de pressão arterial e função renal (1 mg a 5 mg/dia) antes do tratamento, quinquenalmente nos primeiros dois meses de tratamento e mensalmente, enquanto durar o tratamento	Provas bioquímicas de função hepática, colesterol, triglicérides, uréia e creatinina, além de urinalise, precedendo o tratamento, devendo ser repetidas duas a quatro semanas após o início e, a partir daí, mensalmente Radiografia de ossos longos	<b>Alefacept</b> - contagem semanal de linfócitos CD4. <b>Efalizumab</b> - tromboцитometria no 1 mês e a cada trimestre	<b>Adalimumab</b> e <b>Infliximab</b> - monitorização de infecções associadas a teste de Mantoux	<b>Entanercept</b> - monitorização de infecções	
Contra-indicação	Presença de alterações hepáticas e renais, imunodeficiência, disfunção mieloide, infecção em atividade, gravidez e lactação	Presença de alterações renais, hipertensão arterial não controlada, malignidades, imunodeficiência e disfunção severa de algum órgão	Formal; gestantes, nutrízes e pacientes consumidores de álcool Paroial; pacientes diabéticos, delirpéimicos	<b>Alefacept</b> - associação com fototerapia e imunossupressão <b>Efalizumab</b> - presença de infecção crônica ou recorrente, risco elevado de malignidade	<b>Adalimumab</b> e <b>Infliximab</b> - infecção tuberculosa latente ou ativa, insuficiência cardíaca moderada a severa - classe III ou IV da classificação de Nova York	<b>Entanercept</b> - presença de infecções crônicas ou recorrentes (ponderar risco/benefício)	
Mecanismo (e)	Inibição da síntese proteica de citocinas e da replicação de linfócitos T e B; inibição da replicação de queratinócitos na lesão; inibição da replicação de células de DNA e RNA dos linfócitos T e B, secundária a inibição competitiva do metotrexate com ácido fólico pela dihidrofolato redutase, que converte dihidrofolato a tetrahidrofolato, essencial para a síntese de timidilato e de nucleotídeos purínicos. Promove acúmulo de adenosina, que atua como composto tóxico ao metabolismo linfocitário	Inibição da síntese proteica de citocinas e da replicação de linfócitos T e B; Bloqueio da atividade da calcineurina e da transcrição de genes de citocinas. Formação de complexo com macrofilina 12 e calcicocalmodulina. Inibidor a fosforilação do fator nuclear ativador de células T	Ciclosporina Retinóide acitretin	Agentes biológicos - inibidores de células T <b>Alefacept</b> - bloqueio da interação LFA-3 CD2 (Figura 1). <b>Efalizumab</b> - bloqueia interação LFA-1 ao ICAM-1 (Figura 1)	Agentes biológicos - anticorpos monoclonais anti-FNT $\alpha$ <b>Adalimumab</b> e <b>Infliximab</b> - inativação dos fatores de necrose tumoral $\alpha$ e $\beta$ , por (figura 1)	Agentes biológicos - inibidores solúveis do receptor de FNT $\alpha$ <b>Entanercept</b> - inativação dos fatores de necrose tumoral $\alpha$ e $\beta$ , por (figura 1)	

Alguns aspectos merecem destaque e são abordados a seguir.

Metotrexate - é uma das drogas mais efetivas e mais amplamente usadas para tratamento sistêmico da psoríase (YAMAUCHI *et al.*, 2003), tendo sido aprovada para uso nos USA e na Europa e no Brasil.

Apesar do grande número de estudos clínicos com metotrexate no tratamento da psoríase, poucos são bem controlados e abordam a efetividade desse tratamento, todavia admite-se que a droga reduza a severidade da psoríase em 50% a 75% dos pacientes (GRIFFITHS *et al.*, 2000).

A ciclosporina A, um inibidor oral da calcineurina comparável ao tacrolimus e pimecrolimus administrado exclusivamente via oral por apresentar baixo potencial de absorção percutânea (GRIFFITHS *et al.*, 2000), parece ser efetiva em todos os tipos de psoríase cutânea e na artrite psoriática (ELLIS; BATTU, 2003). Embora o tratamento com ciclosporina possa levar a uma remissão rápida da psoríase, a terapia deve ser de curto prazo para reduzir os riscos a que o paciente se expõe, permitindo que usufrua de seus benefícios (LEBHWOHL *et al.*, 1998).

Os ensaios clínicos aleatorizados oferecem resultados muito heterogêneos no que se refere a dose, severidade da psoríase, resposta terapêutica e duração do tratamento (GAWKRODGER, 1997; GRIFFITS *et al.*, 2000; KOO, 1999; NOVARTIS, 2002). No presente artigo adotou-se a dosagem e a duração de tratamento mais freqüentemente referida, cuja eficácia é comprovada, com menores efeitos colaterais (GRIFFITHS *et al.*, 2004).

Dentre os efeitos colaterais da ciclosporina, o que exerce maior impacto social é a possibilidade de associação com maior incidência de malignidade. Comprovou-se, em 2002, uma incidência de 2,2% de doenças malignas, como carcinoma basocelular e espinocelular, e mieloproliferativas, em 1.439 pacientes psoriáticos tratados com ciclosporina (NOVARTIS, 2002). No entanto, estudo prospectivo envolvendo 1.252 pacientes acompanhados por cinco anos, que receberam ciclosporina por tempo médio de 1,9 ano, identificando incidência de malignidade duas vezes maior do que na população geral, alerta para o fato de que o câncer cutâneo apresentado pelos pacientes era não melanoma e acometia apenas aqueles com história de tratamento prévio com Psoralênico mais

Ultravioleta A (PUVA). Por meio de análise multivariada demonstra-se que a exposição prévia a PUVA, e o tratamento com metotrexate e outros agentes imunossupressores foram considerados fator de risco, não se podendo atribuir à ciclosporina A essa incidência (GRIFFITHS et al., 2004; PAUL *et al.*, 2003).

#### AGENTES BIOLÓGICOS

As drogas mais recentes, que sinalizam com a possibilidade de controle mais efetivo da psoríase, são os agentes biológicos, assim denominados por serem compostos protéicos derivados de organismos vivos, cujos mecanismos de ação e características farmacológicas estão expostos no Quadro I-3, respectivamente.

De maneira geral, manufatura dos agentes biológicos emprega tecnologia a partir da qual são originadas e selecionadas linhagens celulares que produzem anticorpos específicos. Essas linhagens celulares são produzidas por uma fusão de esplenócitos de ratos imunizados com linhagem de células de mieloma murina-marcadas (FLEISHMAN; SHEALY, 2003).

A atuação desses agentes na cascata imunológica da psoríase pode ser agrupada em três mecanismos de ação: redução do número de linfócitos T efetores (alefacept e efalizumab), inativação de citocinas já secretadas por meio de sua ligação com anticorpos monoclonais (adalimumab e infliximab) e alteração na produção de citocinas pelos linfócitos T (entanercept) (TSONSOUNIS; CHENG, 2005).

O alefacept, aprovado em 2003, para o tratamento de psoríase em placas em adultos, candidato a terapêutica sistêmica, é uma proteína de fusão que atua bloqueando a ligação específica do receptor CD2 de membrana dos linfócitos T de memória ao LFA-3 das células apresentadoras de antígeno, assim como reduzindo o número total de células apresentadoras de antígeno presumivelmente por interferir na ligação dos linfócitos T à porção Fc de receptores presentes na superfície dos leucócitos citotóxicos (MEHLIS; GORDON, 2003; TSONSOUNIS; CHENG, 2005; YAMAUCHI *et al.*, 2003).

O efalizumab, aprovado pelo FDA, em outubro de 2003, para o tratamento de pacientes com psoríase moderada a severa (RAPTIVA, 2004), é um anticorpo

monoclonal recombinante IgG2, isótopo Kappa, que se liga ao CD11 (GORDON *et al.*, 2003; RAPTIVA, 2004), impedindo, nos linfócitos T, a ativação, a adesão a células endoteliais e a migração para as áreas de inflamação (RAPTIVA, 2004).

O efalizumab pode provocar piora da psoríase, assim como conversão em psoríase eritrodérmica ou pustulosa, após descontinuação da terapia, o que poderá requerer internação dos pacientes. Por esse motivo, terapias alternativas devem ser programadas para os períodos de interrupção temporária ou para o final da terapêutica com efalizumab para prevenir essas agudizações (RAPTIVA, 2004). De forma geral, o tratamento com efalizumab, ainda que feito por 24 semanas, não está associado a efeitos colaterais limitantes de tratamento como a ciclosporina e o metotrexate (HEYDENDAEL *et al.*, 2003).

O entanercept, aprovado em 2004 para o uso de pacientes com psoríase moderada a severa ou artrite psoriática (ENBREL, 2004; GOTTLIEB *et al.*, 2003; KRAGBALLE, 1995), é uma proteína dimérica de fusão, que consiste em uma porção do receptor do FNT $\alpha$  ligado à porção Fc da IgG1 (GOFFE; CATHER, 2003), do que deriva sua ação em bloquear o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e  $\beta$  (KIRCIK; JACKSON, 2005).

A terapia com entanercept pode ser isolada ou em associação com outras drogas como agentes tópicos, metotrexate ou fototerapia, contudo esses casos devem ser cuidadosamente escolhidos a fim de evitar imunossupressão severa (ENBREL, 2004). Em relação à interrupção da terapêutica após seis meses de uso, ocorre recorrência da psoríase em 70 dias, para pacientes tratados com 25 mg/semana; em 85 dias, para aqueles tratados com 25 mg duas vezes por semana, e de 91 dias, para pacientes com dose de 50 mg duas vezes por semana (GOTTLIEB *et al.*, 2004).

Dentre os anticorpos em estudos para uso em pacientes psoriáticos, citam-se o adalimumab, aprovado pelo FDA para uso em pacientes adultos (>18 anos) portadores de artrite reumatóide (AR), atualmente em fase 2 de estudos para uso em psoríase, não havendo, até o momento, ensaio clínico publicado com conclusões sobre seu uso em doentes de psoríase. e o infliximab, aprovado pelo FDA para uso em Doença de Crohn, espondilite anquilosante e artrite psoriática e em fase 3 para uso em psoríase em placas (TSONSOUNIS; CHENG, 2005).

## TRATAMENTO FOTOTERÁPICO

Os benefícios da fototerapia já eram conhecidos de há muito tempo. Vários tipos de fototerapia têm sido usados para tratar psoríase. Inicialmente, em 1920, William Goeckerman inicia o uso de fototerapia, na qual combina a aplicação tópica de derivados de alcatrão à exposição do paciente à incidência de luz ultravioleta B (UVB) de largo espectro, como empregada até os dias atuais.

Posteriormente, pesquisas comprovam que, no espectro da UVB, os comprimentos de onda entre 311 nm a 313 nm, intervalo denominado UVB de banda estreita, são mais eficientes no tratamento da psoríase, do que deriva a utilização desse tipo de fototerapia, sem a aplicação de derivados de alcatrão, obtendo-se redução significativa do PASI de 5,7 a 2,7, em seguimento de três meses (DAWE *et al.*, 2002; GUPTA; LONG; TILLMAN, 1999).

Com o aprimoramento tecnológico, foi possível a fototerapia UVB monocromática, em comprimento de onda de 308 nm, local, pelo uso de aparelho a laser, que permite a incidência luminosa apenas nas áreas afetadas da pele (FELDMAN *et al.*, 2002).

Embora não se conheçam todos os detalhes do mecanismo de ação da fototerapia por UVB, constata-se ser um processo imunossupressivo, envolvendo a indução de apoptose dos linfócitos T, além da redução das células de Langherans, das citocinas e das moléculas de adesão, provavelmente por promover alteração no DNA das células. O tratamento fototerápico com UVB de banda estreita ou monocromática permite remissão das lesões psoriáticas por maior tempo, o que pode refletir a redução seletiva dos linfócitos CD8, por serem mais suscetíveis de apoptose que os queratinócitos, reduzindo assim o efeito imunopatogênico local (GUDJONSSON *et al.*, 2004).

## CONCLUSÃO

Da análise de 120 artigos publicados no período de 1950 a 2005, concluiu-se que o conhecimento da imunopatogênese da psoríase progrediu bastante, ensejando a descoberta de novos agentes terapêuticos, os quais, associados a tratamentos preconizados há muito tempo, permitiram melhor

controle da doença. Todavia poucos foram os ganhos científicos relativos a sua etiopatogênese e aos fatores desencadeantes, o que tem restringido sobremaneira condutas preventivas.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>2</sup>**

AAD. AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. **J Amer Acad Dermatology**, v. 53, n 1, p. 517-525, 2005.

ARINGER, M. Lymphocyte activation-an inside overview. **Acta Med Austriaca**, v. 29, p. 7-13, 2002.

AUSTIN, L. M. *et al.* The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells psoriatic patients. **J Invest Dermatol**, v. 113, p. 752-759, 1999.

BARKER, J. N. Genetic aspects of psoriasis. **Clin Exp Dermatol**, v. 26, p. 321-325, 2001.

BERNSTEIN, E. F.; KANTOR, G. R. Treatment-resistant psoriasis due to a mastectomy sleeve: an extensive Koebner response. **Cutis**, v. 50, n. 1, p. 65-67, 1992.

BERRIDGE, M. J. Lymphocyte activation in health and disease. **Crit Rev Immunol**, v. 17, p. 155-178, 1997.

BIONDI ORIENTE, C. *et al.* Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report. **Acta Dermatol Venereol**, v. 146, p. 69-71, 1989.

BONIFATI, C.; AMEGLIO, F. Cytokines in psoriasis. **Int J Dermatol**, v. 38, p. 241-251, 1999.

BOS, J. D.; DE RIE, M. A. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. **Immunol Today**, v. 20, p. 40-46, 1999.

BOWCOCK, A. M.; COOKSON, W. Q. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. **Hum Mal Genet**, v. 13, p. R43-R55, 2004.

BOYD, A. S.; NELDER, K. H. The isomorphic response of Koebner. **Int J Dermatol**, v. 29, p. 401-410, 1990.

---

<sup>2</sup> Referências Bibliográficas elaboradas segundo a NBR-6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2003)



BRANDRUP, F. *et al.* Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. **Acta Derm Venereol**, v. 62, p. 229-236, 1982.

CACOUB, P. *et al.* Extra-hepatic manifestations of chronic hepatitis C. **Am Col Rheumatol**, v. 42, n. 10, p. 2204-2212, 1999.

CALLIS, K. P.; KRUEGER, G. G. Topical agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. In: WEINSTEIN, G. D.; GOTTLIEB, A. B. (eds). **Therapy of moderate-to-severe psoriasis**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 2003. p. 29-51.

CAPON, F. *et al.* Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. **J Invest Dermatol**, v. 118, p. 745-751, 2002.

CHANDRARATNA, R. A. Tazarotene: the first receptor selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 37, (Suppl), p. S12-S17, 1997.

CHANG, J. C. C. *et al.* CD8 + T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or beta 13.1 genes. **Proc Natl Acad Sci**, v. 91, p. 9282-9286, 1994.

CHAUDHARI, U. *et al.* Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. **Lancet**, v. 357, p. 1842-1847, 2001.

CONRAD, B. *et al.* human endogenous retroviral superantigen as a candidate autoimmune gene in type 1 diabetes. **Cell**, v. 90, p. 303-313, 1997.

CONVIT, J. Investigation of the incidence of psoriasis among Latin-American Indians. In: **Proceedings of 13th Congress on Dermatology**. Amsterdam: Excerpta Médica, 1962. 196p.

CORNELL, R. C.; STOUGHTON, R. B. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 121, p. 63-67, 1985.

DAWE R. S. *et al.* UV-B phototherapy clears psoriasis through local effects. **Arch Dermatol**, v. 138, p. 1071-1076, 2002.

DE RIE, M. A.; GOEDKOOP, A. Y.; BOS, J. D. Overview of psoriasis. **Dermatol Ther**, v. 17, p. 341-349, 2004.

EDDY, D. D.; ASCHHEIM, E.; FARBER, E. Experimental analysis of isomorphic (Koebner) response in psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 89, p. 579-588, 1964.

ELLIS, C. N.; BATTU, M. Cyclosporine in the treatment of severe psoriasis. In: WEINSTEIN, G. D.; GOTTLIEB, A. B. (eds). **Therapy of moderate to severe psoriasis**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 2003. p.151-178.

ENBREL [package insert]. **Thousand Oaks**. Calif: Immunex Corp, 2004.

FAILMEZGER, T. C. A clinical survey of skin diseases in selected Latin America countries. **Int J Dermatol**, v. 17, p. 583-591, 1978.

- FARBER E. M.; NALL, L. Epidemiology: natural history and genetics. In: ROENIGK, H. R. JR.; MAIBACH, H. I. (eds). **Psoriasis**. 3. ed. Marcel Dekker, New York, 1998. p. 107-157.
- FARBER, E. M.; LEXIE, N. Psoriasis in the tropics. Epidemiologic, genetic, clinical and therapeutic aspects. **Dermatol Clin**, v. 12, n. 4, p. 805-816, 1994.
- FELDMAN, S. R. *et al.* Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 53, n. 1, p. 101-107, 2005.
- FELDMAN, S. R. *et al.* Efficacy of the 308 nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. **J Am Acad Dermatol**, v. 46, p. 900-906, 2002.
- FITZPATRICK, T, B. Psoriasis. In: FITZPATRICK, T, B.; JOHNSON, R. A.; POLANO, M. K. *et al.* (eds). **Color atlas and synopsis of clinical dermatology**. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 1992. p. 41-53.
- FLEISHMAN, R.; SHEALY, D. Developing a new generation of TNF $\alpha$  antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. **Molecular Interventions**. v. 3, n. 6, p. 310-318, 2003.
- FRIEDL, P.; GUNZER, M. Interaction of T cells with APCs: the serial encounter model. **Trends Immunol**, v. 22, p. 187-191, 2001.
- FUHLBRIGGE, R. C. *et al.* Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. **Nature**, v. 389, p. 978-981, 1997.
- GAWKRODGER, D. J. On behalf of the Therapy Guidelines and Audit rent management of psoriasis. **J Dermatol Trent**, v. 8, p. 27-55, 1997.
- GELFAND, J. M. *et al.* The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. **J Am Acad Dermatol**, v. 52, n. 1, p. 23-26, 2005.
- GELFANT, S. On the existence of non-cycling germinative cells in human epidermis in vivo and cell cycle aspects of psoriasis. **Cell Tissue Kinet**, v. 15, p. 393-397, 1982.
- GILLITZER, R. *et al.* Differential expression of GRO-alpha and IL-8 mRNA in psoriasis: a model for neutrophil migration and accumulation in vivo. **J Invest Dermatol**, v. 107, p. 778-782, 1996.
- GLINSKI, W. *et al.* Clinical aspects of T and B lymphocytes in psoriasis. **Arch Dermatol Res**, v. 258, p. 89, 1977.
- GOFFE, B.; CATHER, J. C. Etanercept: an overview. **J Am Acad Dermatol**, v. 49 (suppl), p. S101-S11, 2003.
- GORDON, K. B. *et al.* Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. A randomized controlled trial. **JAMA**, v. 290, p. 3073-3080, 2003.

GOTTLIEB, A. B. *et al.* A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 139, p. 1627-1632, 2003.

GOTTLIEB, A. B. *et al.* **Etanercept can safely be withdrawn from patients with psoriasis and re-establishes disease control on retreatment.** Presented at: Summer Academy 2004 of the American Academy of Dermatology. 2004. New York, NY, Poster p89.

GOTTLIEB, S. L. *et al.* Response of psoriasis to a lymphocyte selective toxin (DAB38911-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. **Nat Med**, v. 1, p. 442-447, 1995.

GREEN, A. C. Australian aborigines and psoriasis. **Australian J Dermatol**, v. 25, p. 18-24, 1984.

GRIFFITHS, C. E. M. *et al.* A systematic review of treatments dos severe psoriasis. **Health Technol Assess**, v., 4, p. 1-125, 2000.

GRIFFITHS, C. E. M. *et al.* Cyclosporine in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. **Br J Dermatol**, v, 150, suppl 67, p. 11-23, 2004.

GUDJONSSON, J. E. *et al.* Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. **Clin Exp Immunol**, v. 335, p. 1-8, 2004.

GUDJONSSON, J. E. *et al.* Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. **Br J Dermatol**, v. 149, p. 530-534, 2003.

GUILHOU, J. J.; MEYNADIER, J.; CLOT, J. New concepts in the pathogenesis of psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 98, p. 585, 1978.

GUPTA, G; LONG, J; TILLMAN, D. M. The efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. **Br J Dermatol** 1999, 140:887-890

HADZIYANNIS, S. J. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 10, n. 1, p. 12-21, 1998.

HALL, J. G. Genomic imprinting: review and relevance to human diseases. **Am J Hum Genet**, v. 46, p. 857-873, 1990.

HAMILTON, G. S.; STEINER, J. P. Immunophiliness: beyond immunosuppression. **J Med Chem**, v. 41, p. 5119-5143, 1998.

HARVIMA, R. J. *et al.* Association of psychic stress with clinical severity and symptoms of psoriatic patients. **Acta Derm Venereol**, v. 76, p. 467-471, 1996; 1996;

HENSELER, T.; CHRISTOPHERS, E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types psoriasis vulgaris. **J Am Dermatol**, v. 13, p. 450-456, 1985.

- HEYDENDAEL, V. M. *et al.* Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. **N Engl J Med**, v. 349, p. 658-665, 2003.
- HOEDE, K. Umwelt und Erlichkeit bei der Entstehung der Schuppenflechte. Würzburger Abhandlungen, v. 27, p. 212-254, 1931 apud SHELLY, W. B.; CRISSEY, J. T. (eds) **Classics in clinical dermatology**. Springfield: Charles C. Thomas, 1953.
- HOFFMANN, E. Über psoriasis und das köbnersche phänomen. **Z Haut Geschlechtskr**, v. 9, p. 182, 1950.
- ICN. Pharmaceuticals Inc. 8-MOP<sup>®</sup> capsules (methoxsalen capsules, USP 10 mg). **Prescribing information**, 1998.
- IONHALT, G. Prevalence of skin disease in population: a census study from de Faroe Island. **Dan Med Bull**, v. 11, p. 1-7, 1964.
- IVERSEN, O. J. The expression of retrovirus-like particles in psoriasis. **J Invest Dermatol**, v. 95, p. 41S-43S, 1990.
- KIRCIK, L. H.; JACKSON, J. M. Changing treatment paradigms for moderate-to-severe psoriasis: recent findings on the long-term use of biologic agents. **Dermatology Times**. Cleveland, p. 1-14, 2005.
- KOO, J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. **J Am Acad Dermatol**, v. 41, p. S25-S28, 1999.
- KRAGBALLE, K. Calcipotriol: a new drug for tropical psoriasis treatment. **Pharmacol Toxicol**. V. 77, p. 241-246, 1995.
- KRUEGER, G. *et al.* The impact of psoriasis on quality of life. Results of a 1998 national Psoriasis Foundation patients membership survey. **Arch Dermatol**, v.; 137, p. 280-284, 2001.
- KRUEGER, G. *et al.* Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? **J Am Acad Dermatol**, v. 43, p. 281-285, 2000.
- KRUEGER, G.; BOWCOCK, A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. **Ann Rheum Dis**, v. 64, p. 30-36, 2005.
- KUPPER, T. S. Immunologic targets in psoriasis. **N Engl J Med**, v. 349, p. 1987-1990, 2003.
- LANGLEY, R. G.; ELLIS, C. N. Evaluating Psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. **J Dermatol**, v. 51, p. 563-569, 2004.
- LARKO, O. Problem sites: scalp, palm and sole and nail. **Dermatol Clin**, v. 13, n. 4, p. 771-776, 1995.

- LAUHARANTA, J. Photochemotherapy. **Clin Dermatol**, v. 15, p. 769-780, 1997.
- LEBWOHL, M. *et al.* Tazarotene 0,1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 39, p. 590-596, 1998.
- LEBWOHL, M. *et al.* Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 50, n. 3, p. 416-430, 2004.
- LEIGH, I. M. *et al.* Keratins (K16 and K17) as markers of keratinocyte hyperproliferation in psoriasis in vivo and in vitro. **Br J Dermatol**, v. 133, p. 501-511, 1995.
- LEONARDI, C. L. *et al.* Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. **N Engl J Med**, v. 349, p. 2014-2022, 2003.
- LEUNG, D. Y. M. *et al.* Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. **J Clin Invest**, v. 96, p. 2106-2112, 1995.
- LEWIS, H. M. *et al.* Restricted T-cell receptor V $\beta$  gene usage in the skin of patients with guttate and chronic plaque psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 129, p. 514-520, 1993.
- LOMHOLT, G. Psoriasis. Prevalence, spontaneous course and genetics. A Census study in the prevalence of skin disease in the Faroe Island. **GEC Gad**, Copenhagen, 1963.
- MAJEWSKI, S. *et al.* Papilloma virus and autoimmunity in psoriasis. **Immunol Today**, v. 20, p. 475-476, 1999.
- MAJEWSKI, S.; JABLONSKA, S. Possible involvement of epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses in the immunopathogenesis of psoriasis: a proposed hypothesis. **Exp Dermatol**, v. 12, p. 721-728, 2003.
- MEHLIS, S. L. GORDON, K. B. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. **J Am Acad Dermatol**, v. 49, p. S44-S50, 2003.
- MENSSEN, A. *et al.* Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with *psoriasis vulgaris*. **J Immunol**, v. 166, p. 4078-4083, 1995.
- MILLER, R. A. W. The Koebner phenomenon. **Int J Dermatol**, v. 21, p. 192-197, 1982.
- MONACELLI, M. Koebner reaction in psoriasis. In: FARBER, E. M.; COX, A. J. (eds). **Psoriasis proceedings of the International Symposium**. Stanford University Press, Stanford, 1971. p. 99-104.
- MORISON, W. L. *et al.* Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. **Arch Dermatol**, v. 134, p. 595-598, 1998.
- MUELLER, W.; HERMANN, B. Cyclosporine A for psoriasis. **N Engl J Med**, p. 301-555, 1979.

- NAGPAL, S. *et al.* Tazarotene-induced gene 1 (tlg1), a novel retinoic acid receptor-responsive gene in skin. **J Invest Dermatol**, v. 1066, p. 269-274, 1996.
- NAGPAL, S.; LU, J.; BOEHM, M. F. Vitamin D analogs: mechanism of action and Therapeutic application. **Curr Med Chem**, v. 8, p. 1661-1679, 2001.
- NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION. **Psoriasis Foudantion's 2001 Benchmark Survey**. Disponível em: [www.psoriasis.org/facts/psa](http://www.psoriasis.org/facts/psa). Acesso em: 09/12/2003.
- NICOLAS, J. F. *et al.* CD4 antibody treatment of severe psoriasis. **Lancet**, v. 338, p. 321, 1996.
- NOVARTIS. Neoral<sup>®</sup> soft gelatin capsules (cyclosporine capsules, USP) modified; Neoral<sup>®</sup> oral solution (cyclosporine oral solution, USP) modified. **Prescribing information**, 2002.
- ORTONNE, J. P. *et al.* Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitrol for the treatment of *psoriasis vulgaris*: a randomized double-blind trial. **Dermatology**, v. 209, p. 308-313, 2004.
- PAUL, C. F. *et al.* Risk of malignances in *psoriasis* patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. **J Invest Dermatol**, v. 120, p. 211-216, 2003.
- PETERS, P. B.; WEISSMAN, F. G.; GILL, M. A. Pathophysiology and treatment of psoriasis. **Am J Health Syst Pharm**, v. 57, p. 645-659, 2000.
- PICKER, L. I. *et al.* ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. **Nature**, v. 349, p. 796-799, 1991.
- RAPP, S. R. *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. **J Am Acad Dermatol**, v. 41, p. 401-407, 1999.
- RAPTIVA [package insert]. **South San Francisco**. California: Genentech Inc, 2004.
- RAYCHAUDHURI, S. P.; FARBER, E. M. The prevalence of psoriasis in the world. **JEADV**, v. 15, p. 16-17, 2001.
- RIMBAUD, P. *et al.* Anti-IgG activity on peripheral blood lymphocytes in psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 108, p. 373, 1973.
- ROBERT, C.; KUPPER, T. S. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. **N Engl J Med**, v. 341, p. 1817-1828, 1999.
- RUSSEL, J. J.; SCHULTES, L. M.; KUBAN, D. J. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. **N Engl J Med**, v.4, p. 59-68, 1974.
- SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, cap. 17, p. 170-179/218-223, 1998.

- SCHLEYER, V.; LANDTHALER, M.; SZEIMIES, R. M. Novel pharmacological approaches in the treatment of psoriasis. **JEADV**, v. 19, p. 1-20, 2005.
- SEIGNALET, J. *et al.* HL-A antigens and some immunological parameters in psoriasis. **Tissue Antigens**, v. 4, p. 59-68, 1974.
- SPULS, P. I. *et al.* A systematic review of treatments for severe psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 137, p. 943-949, 1997.
- STERN, R. S. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. **J Am Acad Dermatol**, v. 44, p. 755-761, 2001.
- STEWART, D. G, LEWIS, H. M. Vitamin D analogues and psoriasis. **J Clin Pharm Ther**, v. 21, p. 143-1481, 1996.
- STUDNIBERG, H. M.; WELLER, P.; PUVA, U. V. B. Psoriasis, and non melanoma skin cancer. **J Am Acad Dermatol**, v. 29, p. 1013-1022, 1993.
- SWANBECK, G. *et al.* Age at onset and different types of psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 133, p. 768-773, 1995.
- THEEUWES, M.; MORHENN, V. Athletic instability in the mitosis model and the inheritance of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 32, p. 44-52, 1995.
- TRAUPE, H. *et al.* Psoriasis *vulgaris*, fetal growth, and genomic imprinting. **Am J Med Genet**, v. 42, p. 649-654, 1992.
- TROWSDALE, J.; CAMPBELL, R. D. Complexity in the major histocompatibility complex. **Eur J Immunogenet**, v. 19, p. 45-55, 1992.
- TSONSOUNIS, C.; CHENG, C. Biological therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis. **Formulary**, v. 40, p. 184-199, 2005.
- VAN SCOTT, E. J.; EKEL, T. M. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 88, p. 373, 1963.
- WEINSTEIN, G. D.; MCCULLOUGH, J. L.; ROSS, P. A. Cell kinetic basis for patho-physiology of psoriasis. **J Invest Dermatol**, v. 85, p. 579-583, 1985.
- WEINSTEIN, G. D.; WHITE, G. M.; An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. **J Am Acad Dermatol**, v. 28, p. 454-459, 1993.
- WEISS, G.; SHEMER, A.; TRAU, H. The Köebner phenomenon: review of the literature. **JEADV**, v. 16, p. 241-248, 2002.
- WILLAN, R. On cutaneous disease. London: 1801. In: SHELLY, W. B.; CRISSEY, J. T. (eds) **Classics in clinical dermatology**. Springfield: Charles C. Thomas, 1953.

WORONOFF, D. L. Die peripheren veränderungen der haut um die effloreszenzen der psoriasis vulgares und syphilis corymbosa. In: VAN DE KERKHOFF. **Textbook of psoriasis**. 1. ed. Oxford: Blackwell Science, 1999. p. 5.

YAMAUCHI, O. S. *et al.* Current systemic therapies for psoriasis, where are we now? **J Am Acad Dermatol**, v. 49 (suppl), p. 566-577, 2003.



## ARTIGO II - MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA HEPATITE C

### MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA HEPATITE C

Fábia Vasconcelos de Figueira Valente<sup>3</sup>

#### Resumo

**Introdução:** A hepatite C é considerada um problema de saúde pública devido a sua alta prevalência e às complicações que ocorrem em longo prazo. Apresenta manifestações hepáticas e extra-hepáticas e, dentre essas, as cutâneas têm sido tema de estudos. **Objetivo:** Discorrer sobre as manifestações dermatológicas relacionadas à infecção pelo HCV. **Método:** Revisão bibliográfica da literatura nacional e internacional, por meio de método epistemológico. **Conclusão:** A crioglobulinemia mista, a porfíria cutânea tarda e o eritema necrolítico acral estão comprovadamente associadas à infecção pelo HCV. No entanto, essa associação para outras manifestações cutâneas como o eritema multiforme, o eritema nodoso, o líquen plano e a psoríase, baseia-se apenas em estudos epidemiológicos, inexistindo comprovações e explicação do mecanismo pelo qual o HCV agiria na determinação dessas doenças. Mesmo assim, é recomendável que se proceda ao exame dermatológico detalhado de todo portador de HCV, já que algumas dessas doenças podem ser o único sinal sugestivo da hepatite C.

**Descritores:** Hepatite C, Vírus humano da hepatite C, Manifestações cutâneas, Manifestações extra-hepáticas

---

<sup>3</sup> Médica Dermatologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco  
Mestranda de Medicina Tropical – Universidade Federal de Pernambuco

## Abstract

**Introduction:** Hepatitis C is considered a public health problem due to its high prevalence and its association to long term complications. This infection presents hepatic as well as extra-hepatic manifestations, among which the cutaneous one have been discussed in many studies. **Objective:** To present dermatological manifestations related to HCV infection. **Method:** Bibliographic review of national and international literature according to epistemological method. **Conclusion:** The association of mixed cryoglobulinemia, cutaneous porfíria tarda and necrolytic acral erythema to HCV infection has been proved, but for other cutaneous manifestations as multiform erythema, nodosum erythema, lichen planus and psoriasis, it is available only on epidemiological studies, without proven association or explanation about the mechanism involving the action of HCV for the determination of these diseases. Nevertheless one must recommend that all HCV carriers must be submitted to dermatological examination, because some of these diseases may be the only suggestive sign of hepatitis C infection.

**Descriptors:** Hepatitis C, Human hepatitis C virus, Cutaneous manifestations, Extra-hepatic manifestations

## INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma infecção causada por um vírus de 55 nm a 65 nm de diâmetro, da família *Flaviviridae*. O ácido ribonucléico (RNA) está contido num *core* protéico, circundado por um envelope lipídico, no qual duas proteínas distintas (E1 e E2) estão ancoradas como complexos diméricos (YEN; KEEFFE; AHMED, 2003).

Essa virose tem sido considerada mundialmente um problema de saúde pública, por sua elevada prevalência e pelas manifestações hepáticas e

extra-hepáticas, que tendem à cronicidade e são de difícil resolução (HADZIYANNIS, 1998; PAWLOTSKY; DHUMEAUX; BAGOT, 1995).

A hepatite C tem sido tema de diversos trabalhos. Embora sua incidência esteja diminuindo, a prevalência da forma crônica vem aumentando (YEN; KEEFFE; AHMED, 2003). Estudo revelou aumento de cinco vezes na prevalência anual da hepatite C dentre os pacientes que se submeteram a transplante hepático, entre 1990 e 2000 (KIM, 2002).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se haver 170 a 200 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo (WHO, 1999). Nos Estados Unidos, 1,7 milhões de indivíduos tiveram hepatite C por mais de 20 anos e estima-se que, no ano de 2015, este número elevar-se-á para dois milhões (ARMSTRONG *et al.*, 2000). Isto representa um número absoluto e provável de 375 mil americanos cirróticos por hepatite C, considerando-se uma evolução desfavorável para 12,5% dos indivíduos infectados por mais de 20 anos. Aplicando o mesmo raciocínio nos países europeus, para os quais estima-se atualmente uma prevalência de cinco milhões de infectados pelo HCV, a mesma prevalência estimada para 2015 será de 600 mil cirróticos (ARMSTRONG *et al.*, 2000). No Brasil, a hepatite C acomete entre 1% a 2% da população geral (SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

O problema da infecção pelo HCV é de tal monta que se avanta a possibilidade de inscrever esses pacientes, logo após o diagnóstico, na lista de espera para transplante de fígado e na lista de candidatos a terapia antiviral, para atender aos objetivos de criar condições para manter a resposta imunológica, prevenir a recorrência pós-transplante e inibir a progressão da doença (EVERSON, 2005).

É possível que a prevalência da infecção pelo HCV esteja subestimada, pois se verifica grande variação dessa taxa em diferentes grupos. Dentre os doadores voluntários de sangue, 0,6% são portadores do HCV, mas, entre os usuários de drogas injetáveis, a prevalência iguala-se a 80%. Para melhor avaliar essa prevalência, vêm sendo realizados estudos com base nos fatores de risco associados à transmissão da infecção como: transfusão sanguínea, uso de drogas injetáveis, injúria ocupacional, relações sexuais, contaminação vertical e procedimentos invasivos (YEN; KEEFFE; AHMED, 2003).

Considerando as viroses sexualmente transmissíveis, tem-se verificado que o número de pessoas contaminadas pelo HCV, por meio da via sexual, é menor que por outras infecções virais, como hepatite B e vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) (SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

A história natural da infecção por HCV demonstra que, na fase aguda, seu início é silencioso e pobre de sintomas e sinais, o que a diferencia das fases crônica precoce e tardia. Nesta última, estão presentes ascite, encefalopatia hepática, coagulopatia, peritonite bacteriana espontânea, além da possibilidade de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, motivo pelo qual têm-se envidado esforços para diagnosticar mais precocemente essa infecção (EVERSON, 2005).

Outra característica das fases crônicas são as manifestações extra-hepáticas, envolvendo articulações, músculos, tecido nervoso, órgãos do sistema gastrointestinal e pele, podendo inclusive ser predominantes em relação ao quadro clínico hepático (CACOUB *et al.*, 1999; CARROZZO; GANDOLFO, 2003; SÈNE; LIMAL; CACOUB, 2004). Por esses motivos, o conhecimento das manifestações extra-hepáticas dessa infecção pode facilitar o diagnóstico. Apesar disso poucos são os estudos sobre a infecção pelo HCV, que abordam tais manifestações.

Em relação à pele, as manifestações da infecção pelo HCV podem ser originadas de três ações do vírus. A ação direta decorre da presença de partículas virais em queratinócitos, linfócitos, células dendríticas apresentadoras de antígenos e vasos sanguíneos. A ação indireta dá-se como um epifenômeno secundário às alterações imunológicas dérmicas, como a formação de imunocomplexos ou os processos auto-ímmunes. A terceira ação viral deriva da alteração funcional de outro órgão e consiste em manifestações cutâneas próprias do órgão afetado, porém não relacionadas com o vírus (BIRNKRANT *et al.*, 2004).

O diagnóstico precoce da infecção pelo HCV requer a realização de exames complementares, como provas bioquímicas para avaliação das transferases hepáticas e da concentração de bilirrubina total e frações, e de testes imunológicos, sorológicos e moleculares, para detecção de anticorpos anti-HCV ou de partículas virais, geralmente solicitados quando da presença de sinais e sintomas (WHO, 1999).

O presente artigo objetiva discorrer sobre as manifestações dermatológicas do HCV, com base em revisão bibliográfica da literatura nacional e internacional, por meio de método epistemológico.

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EXTRA-HEPÁTICAS DA HEPATITE C**

As manifestações clínicas extra-hepáticas da hepatite C são freqüentes e podem incluir sinais e sintomas diversos. Em um coorte, envolvendo 1.614 pacientes atendidos entre 1993 e 1999, 74% apresentavam manifestações extra-hepáticas isoladas ou associadas, sendo elas: artralgias (23%), parestesias (17%), mialgias (15%), prurido (15%), síndrome sicca (11%), hipertensão (10%), diabetes (7%), fenômeno de Raynaud (3,5%), alteração funcional da tireóide (3,4%) e psoríase (3%) (CACOUB *et al.*, 1999).

Estudos realizados entre 1999 e 2005 relatam manifestações extra-hepáticas da infecção pelo HCV não dermatológicas e dermatológicas. Dentre as manifestações não dermatológicas citam-se: hematológicas, endócrinas, renais, neuromusculares e de glândulas salivares e oculares. Alguns desses sinais e sintomas estão expostos no Quadro II-1.

**Quadro II-1 – Manifestações extra-hepáticas não dermatológicas da hepatite C**

<b>Hematológicas e linfóides</b>	<b>Imunológicas e de outros órgãos</b>
Crioglobulinemia mista	Fibrose pulmonar
Anemia aplástica	Vasculite pulmonar
Trombocitopenia idiopática	Cardiomiopatia hipertrófica
Linfoma não Hodgkin de células B	CREST síndrome
	Síndrome anti-fosfolípídeo
<b>Doenças de glândulas salivares e oculares</b>	Granulomas
Sialadenite	Hepatite auto-imune tipo 1
Uveíte	Hepatite auto-imune tipo 2
Úlcera corneal de Mooren	Presença de auto-anticorpos
	Carcinoma oral
<b>Neuromusculares e de articulações</b>	Hipertensão arterial
Fraqueza muscular	
Anormalidades musculares latentes	<b>Endócrinas</b>
Neuropatia periférica	Doença de Hashimoto
Artrite e artralgia	Hipotireoidismo
Artrite reumatóide	Hipertireoidismo
	Diabetes mellitus
<b>Renais</b>	
Glomerulonefrite	

FONTE: CARROZZO; GANDOLFO, 2003

As manifestações dermatológicas da hepatite C estão expressas no

Quadro II-2.

**Quadro II-2 – Manifestações extra-hepáticas dermatológicas da hepatite C**

Crioglobulinemias	Síndrome de Raynaud
Líquen plano	Vasculite cutânea
Porfíria cutânea tarda	Síndrome de Beçet
Púrpura	Canície
Eritema necrolítico acral	Prurigo nodular
Eritema multiforme	Vitiligo
Eritema nodoso	Poliarterite nodosa
Prurido	Úlcera corneal de Mooren
Psoríase	

FONTE: CACOUB *et al.*, 2000; CARROZZO; GANDOLFO, 2003

Dentre as manifestações extra-hepáticas dermatológicas, no presente artigo, detalham-se as mais freqüentes: vasculites associadas a crioglobulinemias, líquen plano, porfíria cutânea tarda, eritema necrolítico acral, eritema multiforme, eritema nodoso, prurido e psoríase.

**MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS DERMATOLÓGICAS MAIS FREQUENTES DA HEPATITE C**

**VASCULITES ASSOCIADAS A CRIOGLOBULINEMIAS**

A crioglobulinemia é um transtorno que consiste na presença de imunoglobulinas anômalas, porque precipitam a temperaturas inferiores a 37°C, ressolubilizando-se com o aquecimento. Estas imunoglobulinas, denominadas crioglobulinas, podem ser monoclonais, policlonais ou mistas. Três tipos de crioglobulinas foram identificados, sendo o tipo I monoclonal e os tipos II e III, mistos (ROCA, 2004).

A crioglobulina monoclonal do tipo I associa-se a doenças malignas hematológicas. As crioglobulinas do tipo II, uma associação de imunoglobulina G (IgG) policlonal e imunoglobulina M (IgM) monoclonal, e do tipo III, formada por IgG e IgM policlonais (BROUET *et al.*, 1974), relacionam-se a doenças do tecido conectivo, malignas, hematológicas e a processos infecciosos (SÈNE; LIMAL; CACOUB, 2004).

Em portadores do HCV, a crioglobulinemia pode estar associada a imunoglobulinas mistas, sendo uma das manifestações extra-hepáticas dermatológicas do HCV mais bem documentadas. Consiste em uma doença sistêmica caracterizada pela tríade: púrpura, artralgias e vasculite, a qual parece estar relacionada à oclusão de vasos sanguíneos pela deposição de crioglobulinas circulantes (BUEZO *et al.*, 1996). Pode variar desde intensidade leve, associada a púrpura, até grave, com acometimento renal e cerebral.

As lesões cutâneas, que podem acompanhar a vasculite, aparecem em surtos e podem permanecer por algum tempo. Com maior frequência, manifestam-se clinicamente sob forma de: púrpura palpável e urticária nas extremidades inferiores. Podem se apresentar também como púrpura macular dos tornozelos e, especificamente nas pernas, como máculas e pápulas violáceas ou erupção petequeial difusa (BERAHARD, 1994).

Embora ainda não esteja totalmente esclarecido o mecanismo pelo qual o HCV determina a crioglobulinemia (ZAKIN; BOYER, 1996), vários trabalhos têm associado essa infecção viral crônica à crioglobulinemia mista essencial tipo II ou III (AGNELLO; CHUNG; KAPLAN, 1992; BLOCH, 1992; CACOUB *et al.*, 1999; DAMMACCO; SANSONNO, 1992; FERRI *et al.*, 1991; PHILIPPS; DOUGHERTY, 1991). Devido à falta de consenso, tem-se recomendado a pesquisa dessa infecção em pacientes com vasculite e crioglobulinas, principalmente quando da ausência de doenças auto-imunes malignas ou infecciosas.

### *LÍQUEN PLANO*

O líquen plano (LP) é uma doença dermatológica inflamatória, que afeta pele, membranas mucosas, unhas e couro cabeludo, e se caracteriza por pápulas poligonais angulares, eritemato-violáceas, descamativas, presentes principalmente sobre superfícies extensoras dos punhos, região lombar, supercílios e couro cabeludo. As lesões de mucosa apresentam coloração branca, reticuladas, erosadas ou não, atróficas ou bolhosas, de aspecto arboriforme, podendo ser dolorosas (SAMPAIO; RIVITTI, 1998).

A etiologia do líquen plano permanece desconhecida, porém se aventava causa viral, imunológica, neurológica ou emocional (SAMPAIO; RIVITTI, 1998).

Alguns autores têm relatado uma alta prevalência de doença hepática crônica em pacientes com LP (GRUPO ITALIANO STUDI EPIDEMIOLOGICI IN DERMATOLOGIA, 1990; REBORA; RONGIOLETTI, 1984a). Em algumas séries de casos, essa hepatopatia foi a hepatite de causa desconhecida, com prevalência variando de 0,1% até 35% de um estudo para outro (AYALA *et al.*, 1986; EL KABIR *et al.*, 1993; KATZ; PISANTI, 1982; MOBACKEN *et al.*, 1984; MONK, 1985; REBORA, 1992; REBORA; RONGIOLETTI, 1984b).

Dados mais recentes sugerem que, quando o LP está associado a doença hepática, a hepatite C é a causa mais freqüente, o que leva a formular a hipótese de ser este seu agente etiológico. Os resultados dos estudos que avaliam a prevalência do HCV em portadores de LP são muito divergentes. Neles referem-se taxas variando de 4%, no leste da França, até 38%, na Espanha (CRIBIER *et al.*, 1994; REBORA; RONGIOLETTI, 1984a/b; SANTANDER *et al.*, 1994). Essas prevalências podem representar um viés de seleção amostral ou mesmo a prevalência geral da população estudada. Assim, o HCV deve estar relacionado ao LP apenas nas regiões onde esse vírus é altamente prevalente, ou naquelas populações muito expostas a ele. Não se pode, portanto, estabelecer uma relação causal entre LP e HCV, entretanto a infecção intraepitelial por HCV já foi demonstrada em lesões de LP (ARRIETA *et al.*, 2000).

Em se confirmando a hipótese etiológica, cabe definir se o HCV induz o líquen plano por multiplicação viral em pele e mucosas, levando à manifestação clínica, ou se o vírus induz a doença por meio das alterações imunológicas (PAWLOSTKY; DHUMEAUX; BAGOT, 1995).

#### *PORFIRIA CUTÂNEA TARDA*

Porfirias são doenças causadas por distúrbios na síntese do grupamento heme, que integra as moléculas da hemoglobina, da mioglobina, dos citocromos, das peroxidases e de outras proteínas, conseqüentes a defeitos



enzimáticos específicos nesta via, geralmente em associação com fatores desencadeantes endógenos ou exógenos. Constituem um grupo heterogêneo, com características clínicas e bioquímicas peculiares a cada uma delas (PUGLIA, 2001).

As porfirias podem ser classificadas, genericamente, por três critérios (NORDMANN; PUY; DEYBACH, 1999; PUGLIA, 2001):

- a) quanto ao defeito enzimático e ao perfil bioquímico, sendo reconhecidas sete formas;
- b) quanto ao conteúdo da porfirina ou de seu precursor no tecido, no qual o distúrbio metabólico predomina, sendo classificada em hepática ou eritropoiética;
- c) quanto ao tecido no qual se expressa o defeito enzimático, integrada por três formas.

Na forma eritropoiética, o excesso de síntese de porfirinas ocorre na medula óssea, originando sintomas agudos de fotossensibilidade em áreas de exposição solar. Esse grupo compreende a porfiria eritropoiética congênita (PEC) ou Doença de Günther e a protoporfiria eritropoiética (PPE). Dentre as porfirias hepáticas, que decorrem do predomínio das alterações metabólicas no fígado, encontram-se a porfiria aguda intermitente (PAI), a porfiria variegada (PV), a coproporfiria hereditária (CPH), a deficiência de ácido  $\delta$ -aminolevulínico dihidratase (D-ALA-D) ou porfiria de Doss e a porfiria cutânea tarda (PCT) (NORDMANN; PUY; DEYBACH, 1999).

Empregando-se o terceiro critério de classificação, que é o de maior utilidade para fins diagnósticos, identificam-se as porfirias neurológicas (PAI, D-ALA-D), as cutâneas (PCT, PPE, PEC) e as neurológicas e cutâneas (PV, CPH) (DANIELL *et al.*, 1997).

Todas as células sintetizam o grupamento heme, embora os principais produtores sejam o fígado e a medula óssea. Essa via metabólica resulta da ação de diversas enzimas para a transformação de glicina e succinilcoenzima A no grupamento heme. As porfirias derivam da deficiência de uma ou mais enzimas envolvidas nessa via metabólica, do que resulta o acúmulo de porfirinas. Assim sendo, cada porfiria caracteriza-se pela enzima deficiente e, conseqüentemente, pelos produtos depositados nos tecidos (PUGLIA, 2001).

As moléculas de porfirinas apresentam efeito fotoelétrico à luz ultravioleta, caracterizado clinicamente pela fotossensibilidade, ou seja, ao absorverem essa radiação, sofrem alteração na estrutura eletrônica e, com o retorno dos elétrons aos orbitais de origem, liberam a energia absorvida acarretando lesões tissulares e morte celular (CHUANG; BRASHEAR; LEWIS, 1999).

A PCT, uma porfiria não aguda hereditária autossômica dominante, se deve à deficiência hepática da enzima uroporfirinogênio descarboxilase, resultando em acúmulo de uroporfirinogênio III, na pele, do que deriva a fotossensibilidade como sua manifestação clínica. Além dela, o quadro clínico da PCT tem como achado principal a fragilidade cutânea localizada no dorso de mãos e pés, com aparecimento de bolhas aos mínimos traumas, das quais decorre a formação de crostas e, posteriormente, de cicatrizes inestéticas (SAMPAIO; RIVITTI, 1998).

Apresenta-se sob duas formas. A forma juvenil familiar manifesta-se com igual frequência em ambos os sexos, antes da puberdade. A forma esporádica, mais comum em adultos do sexo masculino, associa-se à infecção por HCV em até 80% dos casos (SCHWABER; ZLOTOGORSKI, 1997). Pode ser desencadeada por alcoolismo, uso de drogas, doença hepática, sobrecarga hepática de ferro, uso de estrógenos e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida (HABIF, 1996).

Mesmo antes do desenvolvimento de métodos diagnósticos para infecção por HCV, se descrevia que praticamente todos os portadores de PCT apresentavam elevação da aspartato-aminotransferase, da alanina-aminotransferase e da gama-glutamil-transferase; um terço deles era cirrótico e 4% a 47% desenvolviam hepatocarcinoma (GUMBER; CHOPRA, 1995).

O aprimoramento dos métodos diagnósticos para HCV vem corroborar uma forte associação entre essa infecção e a porfiria cutânea tarda. Mesmo sendo a etiopatogênese ainda desconhecida (DE CASTRO *et al.*, 1993; FARGION *et al.*, 1992; HERRERO *et al.*, 1993), aventa-se a possibilidade de que o vírus pode atuar como fator indutor da PCT em pacientes susceptíveis (HERRERO *et al.*, 1993; LACANE *et al.*, 1993), motivo pelo qual recomenda-se submetê-los à sorologia para HCV.

*ERITEMA NECROLÍTICO ACRAL*

O eritema necrolítico acral apresenta-se como erupção eritematosa recorrente, acompanhada de bolhas e erosões cutâneas, dolorosas, de localização acral (KHANNA *et al.*, 2000), tendo sido descrita sua associação com o vírus da hepatite C em todos os casos descritos até 2005 (ABDALLAH *et al.*, 2005).

Baseada em estudos observacionais, identificam-se três fases na evolução do eritema necrolítico acral, que podem remitir ou exacerbar espontaneamente: fase inicial, estágio de desenvolvimento completo e estágio tardio. A modificação inicial consiste em placas ou pápulas eritematosas, descamativas, que aumentam em superfície e espessura com a evolução da doença. No estágio de desenvolvimento completo, há aumento do diâmetro e da espessura das lesões, o que lhes confere o aspecto de placa eritemato-violácea liquenificada, hiperpigmentada, com margens bem demarcadas. Tais placas permanecem estáveis por meses e se associam a prurido. No estágio tardio, as lesões tornam-se progressivamente hiperpigmentadas e liquenificadas (ABDALLAH *et al.*, 2005).

A distribuição das lesões é característica na superfície dorsal dos pés, estendendo-se proximalmente ao longo da perna e, distalmente, envolvendo o tornozelo. Diferente da psoríase, a palma das mãos, a planta dos pés, a lâmina e o leito ungueal não são afetados (SAMPAIO; RIVITTI, 1998).

Nos achados histológicos de biópsia de lesão de pele, predominam: orto e paraqueratose no estrato córneo, ausência de estrato granuloso focal, acantose regular ou irregular em toda a espessura da epiderme, ausência de figuras mitóticas e de papilomatose com necrose de queratinócitos (ABDALLAH *et al.*, 2005).

O diagnóstico do eritema necrolítico acral deve servir de alerta para os médicos generalistas quanto à necessidade de testes imunológicos para diagnóstico da hepatite C (KHANNA *et al.*, 2000).

### *ERITEMA MULTIFORME E ERITEMA NODOSO*

O eritema multiforme é uma doença inflamatória aguda e recorrente da pele (HABIF, 1996). A lesão típica consiste em pápula eritematosa, circular, habitualmente apresentando clareamento central, associada ou não a vesículas e bolhas. Na maior parte dos casos, acomete as extremidades dos membros, em especial palma das mãos e planta dos pés. As lesões podem ser dolorosas, pruriginosas e acompanhadas de sintomas gerais como febre, calafrios e astenia. Pode ocorrer envolvimento oral e genital. Até que se iniciem as lesões em alvo, características da doença, há a necessidade de diagnóstico diferencial, em razão da similitude de diversas dermatoses eritemato-edematosas (SAMPAIO; RIVITTI, 1998).

O eritema nodoso (EN) consiste em uma erupção eritemato-nodular, usualmente encontrada na superfície extensora das extremidades inferiores, podendo estar presente na hanseníase e na sarcoidose. Caracteriza-se pela presença de nódulos eritematosos e edemaciados, dolorosos à dígito-pressão. Pode ser precedido por pródromos como: fadiga, astenia, artralgias e sintomas relacionados às vias aéreas superiores (HABIF, 1996).

A hipótese de o HCV atuar como fator indutor de eritema multiforme, eritema nodoso, urticária e prurido ainda requer comprovação, pois os dados epidemiológicos não permitem estabelecer essa associação. A etiologia da doença ainda não é bem esclarecida. Supõe-se ser decorrente de fatores como infecção como herpes simplex ou micoplasma, drogas, doenças do tecido conectivo e gravidez (ANTINORI *et al.*, 1991; HABIF, 1996).

### *PSORÍASE*

A psoríase é uma doença cutânea autoimune multifatorial com influência genética e ambiental. Seus portadores, com frequência, apresentam alterações metabólicas hepáticas ou anatomopatológicas, diagnosticadas em biópsia. Analogamente, nos portadores de hepatite crônica pelo HCV, tem sido diagnosticada psoríase. Esses fatos fizeram com que se considerasse a possível

associação entre psoríase e hepatite (CHOUELA *et al.*, 1996; YAMAMOTO, KATAYAMA, NISHIOKA, 1995).

Poucos estudos têm sido conduzidos a fim de melhor esclarecer a relação. Os resultados são contraditórios, embora os autores não descartem a plausibilidade da hipótese (CHOUELA *et al.*, 1996; CRIBIER *et al.*, 1998; DUPIN *et al.*, 1994; KANASAWA *et al.*, 1996), tanto assim que recomendam que se proceda a exame dermatológico detalhado em todo paciente com positividade de testes imunológicos para HCV e sejam requisitados tais testes para pacientes com diagnóstico firmado de psoríase (CRIBIER *et al.*, 1998; DUPIN *et al.*, 1994).

As primeiras investigações objetivaram determinar a prevalência da psoríase em portadores do HCV, especialmente a partir do uso da imunomodulação com interferon alfa (INF- $\alpha$ ) no tratamento da hepatite crônica por esse vírus.

Chouela *et al.* (1996), utilizando o método de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) de segunda geração, compararam a presença de anticorpos anti-HCV em 118 pacientes psoriáticos com a de 60.000 doadores de sangue de Buenos Aires. Identificaram uma prevalência de 7,6% entre portadores de psoríase, significativamente maior que a de 1,2% do grupo controle ( $p < 0,001$ ) e recomendaram que, na presença de doença hepática em portador de psoríase, a infecção por HCV deve ser considerada como um diagnóstico alternativo.

Kanazawa *et al.*, em 1996, apresentaram um estudo que se tornou referência para essa associação, dada a metodologia adotada, comparando a prevalência de infecção por HCV e as alterações do metabolismo hepático de 27 pacientes com psoríase à de 492 pacientes atendidos em clínica dermatológica e à de 923 doadores de sangue. Identificaram que, nos psoriáticos, a prevalência de HCV era significativamente maior que nos dois outros grupos (44%, 2,8% e 1,2%, respectivamente), assim como eram mais severas as alterações de concentração de aspartato-aminotransferase e alanina-aminotransferase, do teste de turbidez com zinco, do teste de Künkel, ao que se associava plaquetopenia mais acentuada.

No entanto, em dois outros estudos, os dados não sugerem a associação entre psoríase e infecção pelo HCV (CRIBIER *et al.*, 1998; TAGLIONE *et al.*, 1999).

Cribier *et al.*, em 1998, ao compararem a frequência de alterações dermatológicas em pacientes cronicamente infectados pelo HCV e não infectados, constataram que a prevalência de psoríase foi igual em ambos os grupos. No entanto recomendaram que se procedesse ao exame dermatológico minucioso em todo paciente com positividade dos testes sorológicos para anticorpo anti-HCV.

Taglione *et al.* (1999), ao diagnosticarem psoríase em pacientes soro-positivos para HCV em uso de IFN- $\alpha$ , testaram a hipótese de que tanto a droga quanto o vírus podiam ter contribuído para o desencadeamento do quadro psoriático. Desenvolveram um estudo caso-controle com dois grupos-caso, ambos com 50 pacientes, sendo um de portadores de artrite psoriática e outro de portadores de psoríase. O grupo controle foi constituído por 76 pacientes com artrite reumatóide. Identificaram soro-positividade para HCV em 12% do grupo artrite psoriática e, em 10% do grupo, psoríase, concluindo que apenas a prevalência de HCV no grupo de artrite psoriática foi significativamente maior que a da população em geral. Indicaram a necessidade de novas pesquisas para confirmar ser a psoríase uma manifestação cutânea da infecção por HCV.

## **CONCLUSÃO**

Exceção feita à crioglobulinemia mista e à porfíria cutânea tarda, as demais manifestações extra-hepáticas cutâneas de portadores de HCV têm se baseado em estudos epidemiológicos, não se dispondo ainda de comprovações dessa associação, como também não se tendo definido o mecanismo pelo qual o HCV agiria na determinação dessas doenças. Mesmo assim, é recomendável que se proceda à pesquisa de HCV em todo portador de qualquer das doenças citadas neste artigo, já que algumas delas podem ser o único sinal sugestivo da hepatite C.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>4</sup>**

ABDALLAH, M. A. *et al.* Necrolytic acral erythema: a cutaneous sign of hepatitis C virus infection. **J Am Acad Dermatol**, v. 53, p. 247-251, 2005.

AGNELLO, V.; CHUNG, R. T.; KAPLAN, L. M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. **N Engl J Med**, v. 327, p. 1490-1495, 1992.

ANTINORI, S. *et al.* Erythema multiforme and hepatitis C. **Lancet**, v. 337, n. 8738, p. 428, 1991.

ARMSTRONG, G. L. *et al.* The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. **Hepatology**, v. 31, p. 777-782, 2000.

ARRIETA, J. J. *et al.* Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. **Hepatology**, v. 32, n. 1, p. 97-103, 2000.

AYALA, F. *et al.* Oral erosive lichen planus and chronic liver disease. **J Am Acad Dermatol**, v. 14, p. 139-1440, 1986.

BERAHARD, J. D. Hepatitis C and the skin: mixed cryoglobulinemia. **J Clin Dermatol**, v. 1, p. 35-39, 1994.

BIRNKRANT, A. P. *et al.* Cutaneous manifestations of hepatitis C. **eMedicine**. 2004.

BLOCH, K. J. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. **N Engl J Med**, v. 327, p. 1521-1522, 1992.

BROUET, J. C. *et al.* Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. **Am J Med**, v. 57, p. 775-788, 1974.

BUEZO, G. F. *et al.* Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis with hepatitis C virus infection. **Int J Dermatol**, v. 35, n. 2, p. 112-115, 1996.

CACOUB, P. *et al.* Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. **Lippincott Williams & Wilkins**, v. 79, n. 1, p. 47-56, 2000.

CACOUB, P. *et al.* Extra-hepatic manifestations of chronic hepatitis C. **Am Col Rheumatol**, v. 42, n. 10, p. 2204-2212, 1999.

CARROZZO, M.; GANDOLFO, S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 14, n. 2, p. 115-127, 2003.

CHOUELA, E. *et al.* Hepatitis C virus antibody (ANTI-HCV): prevalence in psoriasis. **Int J Dermatol**, v. 35, n. 13, p. 797-799, 1996.

---

<sup>4</sup> Referências Bibliográficas elaboradas segundo a NBR-6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2003)

CHUANG, T. Y.; BRASHEAR, R.; LEWIS, C. Porphyrria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. **J Am Acad Dermatol**, v. 41, n. 1, p. 31-36, 1999.

CRIBIER, B. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. **J Am Acad Dermatol**, v. 31, p. 1070-1072, 1994.

CRIBIER, B. *et al.* Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected. **Acta Derm Venereol**, v. 78, p. 355-357, 1998.

DAMMACCO, F.; SANSONNO, D. Antibodies to hepatitis C virus in essential mixed cryoglobulinaemia. **Clin Exp Immunol**, v. 87, p. 352-356, 1992.

DANIELL, W. E. *et al.* Environmental chemical exposures and disturbances of heme synthesis. **Environ Health Perspect**, v. 105, p. 37-53, 1997.

DE CASTRO, M. *et al.* Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with *porphyria cutanea tarda*. **Hepatology**, v. 17, n. 4, p. 551-557, 1993.

DUPIN, N. *et al.* Quand demander une sérologie de l'hépatite C en dermatologie? **Ann Dermatol Venereol**, v. 121, p. 574-578, 1994.

EL KABIR *et al.* Liver function in UK patients with oral lichen planus. **Clin Exp Dermatol**, v. 18, p. 12-16, 1993.

EVERSON, G. T. Should we treat patients with chronic hepatitis C on the waiting list? **Forum on liver transplantation**, p. 456-462, 2005.

FARGION, S. *et al.* HCV infection in *porphyria cutanea tarda*. **Hepatology**, v. 16, p. 1322-1326, 1992.

FERRI, C. *et al.* Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. **Clin Exp Rheumatol**, v. 9, p. 621-624, 1991.

GRUPO ITALIANO STUDI EPIDEMIOLOGICI IN DERMATOLOGIA. Lichen planus and liver diseases: a multicenter case-control study. **BMJ**, v. 300, p. 227-230, 1990.

GUMBER, S. C.; CHOPRA, S. Hepatitis C: a multifaced disease. Review of extra-hepatic manifestations. **Ann Intern Med**, v. 123, n. 8, p. 615-620, 1995.

HABIF, T. P. **Clinical dermatology**: a color guide to diagnosis and therapy. 3. ed. St Louis: Mosby, 1996.

HADZIYANNIS, S. J. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 10, n. 1, p. 12-21, 1998.

HERRERO, C. *et al.* In hepatitis C infection a trigger of *porphyria cutanea tarda*? **Lancet**, v. 341, p. 788-789, 1993.

KANAZAWA, K. *et al.* Hepatitis C virus infection in patients with psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 132, p. 1391-1392, 1996.



- KATZ, M.; PISANTI, S. Oral erosive lichen planus and chronic active hepatitis. **J Am Acad Dermatol**, v. 106, p. 699-703, 1982.
- KHANNA, V. J. *et al.* Necrolytic acral erythema associated with hepatitis C: effective treatment with interferon alpha and zinc. **Arch Dermatol**, v. 136, n. 6, p. 755-757, 2000.
- KIM, W. R. The burden of hepatitis C in the United States. **Hepatology**, v. 36, suppl. 1, p. S30-S34, 2002.
- LACANE, J. *et al.* *Porphyria cutanea tarda* and antibodies to hepatitis C virus. **Br J Dermatol**, v. 128, p. 121-128, 1993.
- MOBACKEN, H. *et al.* Incidence of liver disease in chronic lichen planus of the mouth. **Acta Derm Venereol (Stockh)**, v. 64, p. 70-73, 1984.
- MONK, B. Lichen planus and the liver. **J Am Acad Dermatol**, v. 12, p. 122-123, 1985.
- NORDMANN, Y.; PUY, H.; DEYBACH, J. C. Les porphyries hepaticues. **Rev Med Interne**, v. 20, p. 333-340, 1999.
- PAWLOTSKY, J. M.; DHUMEAUX, D.; BAGOT, M. Hepatitis C virus in dermatology: A review. **Arch Dermatol**, n. 131, p. 1185-1193, 1995.
- PHILIPPS, P. E.; DOUGHERTY, R. M. Hepatitis c virus and mixed cryoglobulinemia. **Clin Exp Rheumatol**, v. 9, p. 551-555, 1991.
- PUGLIA, P. M. K. **Porfíria aguda intermitente**: estudo clínico de 37 casos. 2001. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. USP. São Paulo.
- REBORA, A. Lichen planus and the liver. **Int J Dermatol**, v. 31, p. 392-395, 1992.
- REBORA, A.; RONGIOLETTI, F. Lichen planus and chronic active hepatitis. **Acta Derm Venereol (Stockh)**, v. 64, p. 52-56, 1984a.
- REBORA, A.; RONGIOLETTI, F. Lichen planus and chronic active hepatitis. **J Am Acad Dermatol**, v. 10, p. 840-841, 1984b.
- ROCA, B. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 22, n. 8, p. 467-470, 2004.
- SAMPAIO, S. A P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas. 1998. cap. 21, p. 218-223.
- SANTANDER, C. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and liver damage in patients with lichen planus (LP). **Hepatology**, v. 20, p. 238A, 1994.
- SCHWABER, M. J.; ZLOTOGORSKI, A. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection. **Int J Dermatol**, v. 36, n. 4, p. 251-254, 1997.

SÈNE, D.; LIMAL, N.; CACOUB, P. Hepatitis C virus-associated extra-hepatic manifestations: a review. **Metabolic Brain Dis**, v. 19, n. 3/4, p. 357-381, 2004.

SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet**, v. 5, p. 558-567, 2005.

TAGLIONE, E. *et al.* Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. **J Reumathol**, v. 26, p. 370-372, 1999.

WHO. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. **J Viral Heptol**, v. 6, p. 35-47, 1999.

WHO. World Health Organization. In: **Weekly epidemiological record**, 74. 1999. p. 421-428.

YAMAMOTO, T.; KATAYAMA, I.; NISHIOKA, K. Psoriasis and hepatitis C virus. **Acta Derm Venereol**, v. 75, p. 482-483, 1995.

YEN, T.; KEEFFE, E. B.; AHMED, A. The epidemiology of hepatitis C virus infection. **J Clin Gastroenterol**, v. 36, n. 1, p. 47-53, 2003.

ZAKIN, D.; BOYER, T. **Hepatology**: a textbook of liver disease. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders. 1996.

## ARTIGO III - VÍRUS DA HEPATITE C: SOROPREVALÊNCIA E PESQUISA DE FATORES DE RISCO EM PORTADORES DE PSORÍASE

### VÍRUS DA HEPATITE C: SOROPREVALÊNCIA E PESQUISA DE FATORES DE RISCO EM PORTADORES DE PSORÍASE <sup>5</sup>

Fábia Vasconcelos de Figueirôa Valente<sup>6</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Comparar a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), determinada pela positividade ao teste de ELISA, entre pacientes psoriáticos e controles, não portadores de psoríase. **Pacientes e método:** Por meio de estudo analítico, prospectivo, aleatorizado, tipo caso-controle, foram analisados os dados de 283 pacientes, diagnosticados e acompanhados nos Serviços de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e do Centro Integrado de Saúde Amauri de Medeiros da Universidade de Pernambuco, no período de maio a agosto de 2005, sendo 139 psoriáticos nas formas clínicas eritrodérmica (7,2%), palmo-plantar (14,4%) e vulgar (78,4%) (grupo caso), e 144 não psoriáticos (grupo controle). Foram analisadas as variáveis independentes: idade, sexo, melanodermia, situação marital, escolaridade, métodos diagnósticos, prevalência de anticorpos anti-HCV e exposição a fatores de risco para infecção por HCV. A variável dependente foi o diagnóstico de psoríase, critério empregado para distribuir os pacientes nos grupos caso e controle. O diagnóstico de psoríase no grupo caso foi firmado com base nos critérios clínicos de Fitzpatrick e histopatológicos de Sampaio e Rivitti. Para o diagnóstico das demais doenças dermatológicas do grupo controle empregaram-se os critérios correspondentes,

---

<sup>5</sup> Trabalho aceito para ser apresentado no XVI Encontro Nacional de Virologia, III Simpósio Internacional de Oncovirologia – 2005, a ser realizado de 22 a 25 de novembro, em Salvador, Bahia, BR (ANEXO 1)

<sup>6</sup> Médica Dermatologista do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco  
Mestranda de Medicina Tropical – Universidade Federal de Pernambuco

descritos na literatura. A positividade de vírus da hepatite C foi determinada pelo teste ELISA, empregando-se *kit* comercial de terceira geração (Hepatitis C anti-HCV, marca *Wiener*<sup>®</sup>.) com frações antigênicas das regiões NS3, NS4 e NS5 do core do HCV. Os dados foram analisados por meio do programa SPSS, versão 11.0, empregando-se os testes de Qui Quadrado e exato de Fisher, ao nível de significância de 0,05. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido. **Resultados:** Epidemiologicamente, os pacientes caracterizaram-se por idade média igual a  $47,6 \pm 14,8$  anos, com variação entre 17 e 84 anos ( $48,4 \pm 14,3$  anos e  $46,9 \pm 15,3$  anos, respectivamente para os grupos caso e controle), residindo com companheiro (64.7% e 54.9% respectivamente para os grupos caso e controle), com predomínio de escolaridade até alfabetização (47,5% e 55,6%, respectivamente para os grupos caso e controle). No grupo caso, houve predomínio significativo de pacientes do sexo masculino (54%) e do feminino. Nos controles (67,4%) ( $p < 0,01$ ). Houve associação entre melanodermia e psoríase, tendendo não-melanodérmicos a estarem comprometidos ( $p = 0,02$ ). As prevalências de HCV igualaram-se a: 2,2%, no grupo caso, e 1,4%, no grupo-controle, diferença estatisticamente não significativa ( $p_{\text{Fisher}} = 0,483$ ). Os grupos caso e controle não diferiram significativamente quanto à frequência de exposição a fatores de risco para hepatite C, todavia tratamento dentário nos últimos 12 meses e ao longo da vida predominaram no grupo caso ( $p = 0,06$  e  $p = 0,08$ , respectivamente) e história de compartilhamento de escova de dente foi mais frequente no grupo controle ( $p = 0,06$ ). **Conclusão:** Os dados da presente pesquisa não permitem confirmar a associação entre infecção pelo vírus da hepatite C e psoríase.

**Descritores:** Hepatite C, Vírus humano da hepatite C, Psoríase, Prevalência

## Abstract

**Objective:** To compare the prevalence of Hepatitis C Virus (HCV) infection, determined by positivity on ELISA test, among psoriatic (case) and non psoriatic patients (controls). **Patients and Methods:** According to an analytical, prospective, randomized, case-control study, data of 283 patients, diagnosed and followed at Dermatology Departments of Clinics Hospital of Universidade Federal de Pernambuco and Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros of Universidade de Pernambuco, from May to August 2005 were analyzed. There were 144 controls and 139 cases, whose clinical presentations of psoriasis were erythrodermic (7,2%), palm and sole (14,4%) and vulgaris (78,4%). The independent variables were: age, sex, melanodermy, marriage situation, scholarship, diagnostic methods, prevalence of anti-HCV antibodies and exposition to risk factors to HCV infection. The dependent variable was the presence of psoriasis diagnose, used as criterium to classify patients as cases or controls. For psoriasis diagnose, the author used Fitzpatrick clinical criteria and hystopathologic Sampaio, Rivitti criteria. Positivity to HCV infection was determined according to ELISA test, using third generation commercial kit (Wiener<sup>®</sup>), with core, NS3, NS4 and NS5 antigenic fractions of HCV. Data were analyzed according to SPSS program, version 11.0, using Chi squared and exact Fisher statistical tests, considering a significance level equal to 0.05. The research was approved by Human Ethics Committee from Universidade Federal de Pernambuco. All patients signed Free Informed Consent Term. **Results:** Patients epidemiological characteristics were: mean age equal to  $47.6 \pm 14.8$  years, varying from 17 to 83 years old ( $48.4 \pm 14.3$  years and  $46.9 \pm 15.3$  years respectively cases and controls); living with partner (64.7% and 54.9% respectively cases and controls), with scholarship until literacy (47.5% and 55.6%, respectively to cases and controls). According to sex, within cases, males were significantly predominant (54%), while among controls, women were more frequent (67.4%) ( $p < 0,01$ ). There was significant association of melanodermy and psoriasis, as non-melanodermic patients most frequently were psoriatic ( $p = 0.02$ ). HCV prevalences

did not differ significantly (2.2%, for cases and 1.4% for controls) ( $p_{\text{Fisher}}=0.483$ ). According to frequency of exposition to risk factors to HCV infection, cases and controls did not differ, although teeth treatments on last 12 months and on life-long were more frequent among cases ( $p=0.06$  and  $p=0.08$  respectively), as well as reference of sharing tooth-brush, among controls ( $p=0.06$ ). **Conclusion:** Data of this research did not allow confirming the association of HCV infection and psoriasis.

**Descriptors:** Hepatitis C, Human Hepatitis C Virus, Psoriasis, Prevalence

## INTRODUÇÃO

Hepatite é um termo geral que significa inflamação do fígado e pode ser causada por diversos mecanismos, incluindo infecção pelo vírus A, B, C, D ou E da hepatite. O diagnóstico etiológico requer a realização de exames laboratoriais para identificar a presença de anticorpos específicos para estes vírus (SÈNE; LIMAL; CACOUB, 2004).

Até 1975, haviam sido identificados os tipos A e B do vírus da hepatite, quando ocorreram os primeiros casos de hepatite viral em pacientes submetidos a transfusão sanguínea, nos quais os exames laboratoriais indicavam ausência de anticorpos anti-A ou anti-B. Essa hepatite recebeu várias denominações: não-A não-B, hepatite parenteralmente transmitida não-A não-B (PTNANB), hepatite não-B associada à transfusão ou hepatite pós-transfusional não-A não-B, e seu agente etiológico foi designado vírus da hepatite não-A não-B (CHAN *et al.*, 1992; SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

Em 1989, o vírus responsável pela maior parte das hepatites pós-transfusionais não-A não-B foi identificado, clonado e denominado *hepatitis C virus* (HCV), do que derivou a classificação de hepatite C (CHAN *et al.*, 1992; WHO, 2003).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima a prevalência de infecção por HCV em 2% da população mundial, representando 123 milhões de

peças. É a principal causa de transplantes de fígado nos países desenvolvidos e a infecção sanguínea crônica mais comum nos Estados Unidos (PERZ *et al.*, 2004; WONG *et al.*, 2000).

Embora a infecção por HCV seja endêmica no mundo, há um alto grau de variabilidade em sua distribuição geográfica. Os países com maior prevalência localizam-se na África e na Ásia, enquanto que as áreas de menor prevalência situam-se na América do Norte, regiões norte e oeste da Europa e Austrália. As nações populosas, desenvolvidas, com taxas baixas de soro-prevalência incluem Alemanha (0,6%) (PALITSCH *et al.*, 1999), Canadá (0,8%) (ZOU; TEPPER; EL SAADANY, 2000), França (1,1%) (DESENCLOS, 2000) e Austrália (1,1%) (LAW *et al.*, 2003). Seguem-se Estados Unidos (1,8%) (ALTER *et al.*, 1999), Japão (1,5% - 2,3%) (OHSHIMA *et al.*, 2000) e Itália (2,2%) (PURO *et al.*, 1995).

Nos países em desenvolvimento, a grande variação da prevalência estimada de soro-positividade para HCV não pode ser validada pela falta de estudos de base populacional, o que é agravado pelo fato de serem os países mais populosos do mundo. A China e a Índia, países que respondem, cada qual, por um quinto da população mundial, tinham soro-prevalência de 3,2% e 0,9%, respectivamente (CHOWDHURY *et al.*, 2003; XIA *et al.*, 1992). O Paquistão, cuja população estimada para 2004 era de 159 milhões de habitantes, informava taxa de soro-prevalência variando entre 2,4% e 6,5% (KHATTAK *et al.*, 2002), enquanto que o Egito, com uma população estimada em 73 milhões de habitantes, tinha taxa de 22% (FRANK *et al.*, 2000).

No Brasil, a partir de pesquisa envolvendo 66.414 doadores voluntários de sangue, a soro-prevalência foi estimada em 1,1% (BUSEK; OLIVEIRA, 2003; BRANDÃO; COSTA, 2002).

O HCV infecta os hepatócitos e causa inflamação severa, por mecanismo ainda não completamente esclarecido que envolve efeito citopático direto ou secundário a uma resposta imunológica citolítica do hospedeiro (WHO, 1999).

Após um período de seis a dez semanas de incubação, aproximadamente 20% dos pacientes apresentam sintomatologia de início insidioso, incluindo anorexia, desconforto abdominal leve, náuseas, vômitos, febre e fadiga, progredindo com icterícia em 25% dos casos, portanto mais raramente

que na infecção por vírus B (WALKER, 1999). Em longo prazo, 10% a 30% dos pacientes infectados pelo HCV se recuperam totalmente, mas os demais não clareiam o vírus na fase aguda e apresentam comprometimento das funções hepáticas, nas formas oligossintomática ou mesmo assintomática, transformando-se em portadores do HCV, com perda da qualidade de vida, ainda que discreta. Dentre eles, 20% desenvolvem cirrose hepática, a qual evolui para carcinoma hepatocelular em 20% dos casos (MARCELLIN, 1999).

A hepatite C crônica não é uma doença única, mas uma síndrome clínico-patológica complexa, com múltiplas causas, vários estágios necroinflamatórios, danos hepáticos esclerosantes, diferentes prognósticos e respostas ao tratamento (*PROCEEDINGS OF INTERNATIONAL WORKSHOP ON EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSIS AND THE MANAGEMENT OF HEPATITIS C INFECTION*, 1996; WONG *et al.*, 2000).

Os fatores de risco mais freqüentemente citados para o aumento da taxa de transmissão do vírus da hepatite C no mundo incluem: transfusão sanguínea de doadores não testados, uso de drogas injetáveis, uso de terapêutica injetável ou procedimentos invasivos em condições pouco higiênicas (SHEPPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

A transmissão do HCV por meio de via ocupacional, perinatal ou sexual ocorre com muito menor eficiência quando comparada à transmissão por meio de exposições percutâneas. Assim essas vias de transmissão não parecem ser as principais fontes, tendo em vista que não se relacionam à população da área geográfica como um todo (CHUNG *et al.*, 2003; SHEPPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

Apesar de procedimentos estéticos como tatuagem e *piercing* terem sido associados à transmissão do HCV em alguns países, pesquisas levadas a efeito nos Estados Unidos, na década de 1980, não comprovaram tal associação. Apenas 1% dos pacientes com hepatite C aguda, notificados ao *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) relatavam história de terem sido submetidos a tatuagem ou *piercing*. Com base nesses resultados, o CDC considerou tais procedimentos estéticos como possíveis fatores de risco para transmissão do HCV (CDC, 1998).

O diagnóstico da hepatite C na fase aguda, deve incluir a avaliação das funções hepáticas por meio de bilirrubinemia, dosagem de aspartato



aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, eletroforese de proteínas séricas, hematimetria e testes de coagulação. Todavia o diagnóstico de certeza exige a identificação da presença de anticorpos anti-HCV ou de partículas virais (CDC, 1998; SIMMONDS *et al.*, 1999; WHO, 1999).

Para os testes enzimáticos imunológicos (*enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA*), estão disponíveis *kits* comerciais de 1ª geração, capazes de detectar um único epítipo viral; de 2ª geração, com os quais detectam-se anticorpos para core e para proteínas não estruturais NS3 e NS4, ou de 3ª geração, com os quais, além dos anticorpos detectados pelos de segunda geração, é possível identificar anticorpos para proteína não estrutural NS5 (DUFFY *et al.*, 2003; WHO, 2003;).

A partir da disponibilização de testes imunológicos para o diagnóstico da infecção pelo HCV, em 1989, foi possível relatar afecções dermatológicas em portadores de HCV, o que despertou o interesse em comprovar a hipótese do vírus como fator desencadeante dessas doenças, dentre as quais está a psoríase, considerando a prevalência de cada uma delas na população geral do local estudado (DUPIN *et al.*, 1994).

Comprova-se então a associação da infecção por HCV com crioglobulinemia, eritema necrolítico acral e porfiria cutânea tarda, ao mesmo tempo em que se constata maior prevalência de líquen plano, eritema nodoso, eritema multiforme e psoríase nos portadores de HCV (DUPIN *et al.*, 1994).

Ao se introduzir a terapêutica imunomoduladora com interferons para hepatite crônica pelo HCV, identifica-se o desencadeamento de artrite psoriática e psoríase (TAGLIONE *et al.*, 1999), a hipótese ganha força, mas prossegue sendo pouco pesquisada do que deriva a não confirmação da mesma.

O presente artigo tem por objetivo comparar a prevalência de infecção por HCV em pacientes psoriáticos à de um controle não psoriático, ambos diagnosticados e tratados em serviço público de dermatologia.

## **MÉTODOS**

### **SUJEITOS**

Por meio de estudo analítico, prospectivo, tipo caso-controle, foram estudados os dados de 139 portadores de psoríase (grupo caso) nas formas clínicas vulgar (78,4%), palmo-plantar (14,4%) e eritrodérmica (7,2%), e de 144 pacientes não psoriáticos (grupo controle), atendidos nos ambulatórios de dermatologia de dois centros de referência para o tratamento da psoríase, da cidade do Recife – Pernambuco, Brasil, situados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e no Centro de Saúde Amaury de Medeiros da Universidade de Pernambuco (UPE), no período de maio a agosto de 2005.

Foram incluídos pacientes com idade entre 17 e 84 anos, de ambos os sexos, portadores de doenças dermatológicas, submetidos a coleta de 6 mL sangue por punção venosa periférica, para realização de teste diagnóstico para presença de anticorpos anti-HCV. Foram excluídos oito pacientes, sendo cinco, por não terem concordado com a submissão à coleta de sangue para o diagnóstico de infecção por HCV, e três, por apresentarem soro-positividade para HIV.

A amostragem foi aleatória, de conveniência, por se tratar de ambulatórios específicos para diagnóstico e tratamento de doenças dermatológicas e referências para o tratamento de psoríase. Utilizando a fórmula de Fleiss (1981) e admitindo prevalência de psoríase de 12,5%, Odds Ratio igual a 5,35 (TAGLIONE *et al.*, 1999), com nível de significância de 5% e poder de prova igual a 80%, estimou-se o tamanho amostral em 280 pacientes, subdivididos equitativamente nos grupos caso e controle.

As variáveis independentes foram: idade, sexo, melanodermia, situação marital, escolaridade, métodos diagnósticos, prevalência de anticorpos anti-HCV e exposição aos fatores de risco para infecção por HCV, quais sejam: referência a tratamento dentário, a cirurgia prévia, a internamento clínico, a realização de endoscopia digestiva alta, a compartilhamento de escova de dente, a hemotransfusão, a uso de drogas injetáveis de adição, a tatuagem, a uso de *piercing* e a infecção por doenças sexualmente transmissíveis.

A variável dependente foi o diagnóstico de psoríase, critério utilizado para alocar os pacientes nos grupos caso ou controle. Considerou-se como caso, todo paciente com diagnóstico de psoríase firmado pela pesquisadora, com base nos critérios clínicos de Fitzpatrick (1992) ou nos achados histopatológicos compatíveis com psoríase, descritos por Sampaio e Rivitti (1998). Foram considerados controles, todos os pacientes com diagnóstico firmado pela pesquisadora de qualquer outra doença dermatológica distinta da psoríase.

#### *MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DERMATOLÓGICO*

Para o diagnóstico das doenças dermatológicas, empregaram-se o exame clínico dermatológico ou o exame histopatológico de material de biópsia de pele, nos casos em que o exame clínico foi inconclusivo.

O exame clínico dermatológico foi realizado com o paciente desnudo, investigando-se, a olho armado, a presença de alterações cutâneas compatíveis com doenças dermatológicas. Para o diagnóstico de psoríase, foram obedecidos os critérios clínicos de Fitzpatrick (1992). Para cada uma das demais doenças dermatológicas, respeitaram-se seus critérios, descritos na literatura.

A coleta do material para exame histopatológico foi realizada, na sala de procedimentos do ambulatório de dermatologia do Hospital das Clínicas (UFPE), por biópsia incisional com bisturi a frio ou *punch*, sob anestesia infiltrativa local com aproximadamente 1 mL de solução de xilocaína a 2%. O material assim obtido foi corado pela técnica da hematoxilina-eosina e observado por microscopia óptica direta com aumento de 400 vezes, empregando-se microscópio da marca Zeiss, com condensador dicróico, no serviço de dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

O diagnóstico histopatológico de psoríase foi firmado com base nos achados descritos por Sampaio e Rivitti (1998). Para o diagnóstico das doenças dermatológicas dos pacientes do grupo controle, empregaram-se os critérios correspondentes, descritos na literatura.

### *DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR HCV*

O diagnóstico da infecção por HCV foi realizado pelo método de enzyme-immune linked sorbent assay (ELISA) de terceira geração (Hepatitis C anti-HCV<sup>®</sup> da *Wiener Laboratories*) (APÊNDICE 1), composto por microplacas de poliestireno sensibilizadas com frações antigênicas das regiões do core, NS3, NS4 e NS5 do HCV, realizado no setor de virologia do Laboratório Keiso Asami (LIKA) da UFPE.

Foram consideradas positivas as amostras com valor de densidade óptica (DO) maior que 0,165 e negativas, aquelas com DO menor que 0,135. As amostras, que apresentaram DO entre 0,135 e 0,165, foram consideradas inconclusivas, tendo-se procedido à repetição da dosagem da mesma amostra de sangue do paciente.

### *PESQUISA DOS FATORES DE RISCO*

Os pacientes foram submetidos a uma entrevista estruturada para pesquisa de fatores de risco para infecção por HCV, elaborada com base no “*Inquérito nacional da prevalência das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C – Questionário: adolescentes e adultos*”, que está sendo realizado por pesquisadores da UFPE/UPE. As respostas foram registradas em formulário confeccionado pela pesquisadora (ANEXO 4).

### *A COLETA DE DADOS*

Para aleatorizar a amostra, em cada dia de atendimento, a todo paciente psoriático que aceitou participar da pesquisa como caso, fez-se corresponder o paciente não psoriático subsequente, como controle.

Seguiu-se exame clínico dermatológico detalhado e coleta de 6 mL de sangue venoso para diagnóstico de infecção pelo HCV. Quando o diagnóstico clínico foi inconclusivo para psoríase, de comum acordo entre o paciente e a pesquisadora, fez-se o agendamento para coleta de amostra de pele por biópsia incisional, no Hospital das Clínicas (UFPE). Seguiu-se a entrevista estruturada,

com base no formulário elaborado para a presente pesquisa (ANEXO 4). Todos os pacientes foram tratados e acompanhados pela pesquisadora.

#### *PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS*

Os dados obtidos por meio da entrevista, do exame dermatológico e dos testes imunológicos foram organizados em banco de dados com o programa *Statistic Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 11.5 for Windows de 2002, com o qual também se procedeu à análise estatística. Da estatística descritiva, empregaram-se a distribuição de freqüências absolutas e relativas, a amplitude amostral e as medidas de tendência central média e desvio-padrão. Os testes estatísticos utilizados foram Qui quadrado e exato de Fisher, ambos ao nível de significância de 5%. Para a apresentação dos dados em tabelas e gráficos, obedeceram-se às normas da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

#### *ASPECTOS ÉTICOS*

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (ANEXO 2) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (ANEXO 3), após lhes terem sido explicados os objetivos da pesquisa e seus direitos de sigilo de identificação e de desistência, sem prejuízo para seu tratamento.

#### **RESULTADOS**

A idade média dos 283 pacientes atendidos nos dois serviços de dermatologia igualou-se a  $47,6 \pm 14,8$  anos, com predomínio da faixa etária entre 41 e 60 anos (73 pacientes  $\rightarrow$  52,5%). Distribuídos os pacientes nos grupos caso e controle, identificou-se que: as médias etárias não diferiram significativamente ( $48,4 \pm 14,3$  anos e  $46,9 \pm 15,3$  anos, respectivamente) ( $\chi^2=7,49$ ,  $p=0,278$ ); o intervalo de variação do grupo caso foi mais amplo que o do grupo controle (17 a

84 anos e 18 a 83 anos, respectivamente), mas os dois grupos tiveram mesma faixa etária modal (41 a 60 anos) (Tabela III-1).

Quanto à distribuição de sexo, constatou-se predomínio do masculino no grupo caso (75 pacientes → 54%) e do feminino, entre os controles (97 pacientes → 67,4%), diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2=13,1$ ,  $p<0,01$ ) (Tabela III-1).

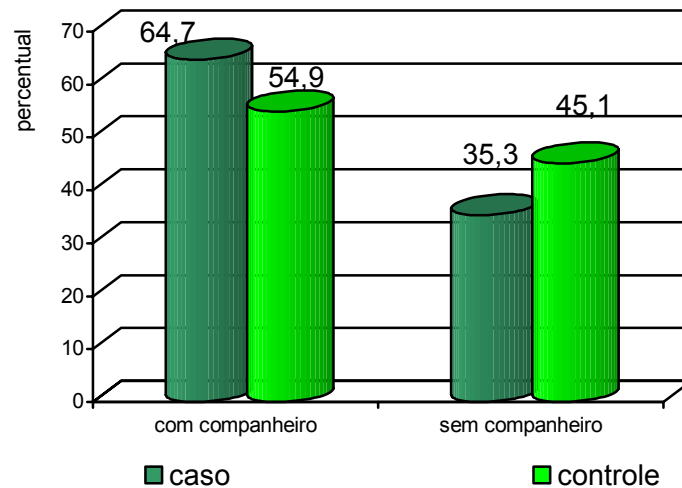
Foram mais frequentes os pacientes não melanodérmicos em ambos os grupos (89,2% e 79,2%, respectivamente de casos e controles). Constatou-se associação entre melanodermia e psoríase, tendendo melanodérmicos a estarem livres da doença e não melanodérmicos, comprometidos ( $\chi^2=5,33$ ,  $p=0,02$ ) (Tabela III-1).

Os grupos caso e controle não diferiram significativamente quanto à escolaridade ( $\chi^2=3,44$ ,  $p=0,487$ ). Detectou-se que 47,5% dos casos e 55,6% dos controles referiram ter no máximo a alfabetização enquanto que, à época da pesquisa, 8,6% dos casos e 8,3% dos controles haviam concluído o ensino fundamental (Tabela III-1).

**Tabela III-1- Distribuição etária de 283 pacientes segundo grupos caso e controle – Hospital das Clínicas da UFPE e Centro de Saúde Amaury de Medeiros da UPE – 2005**

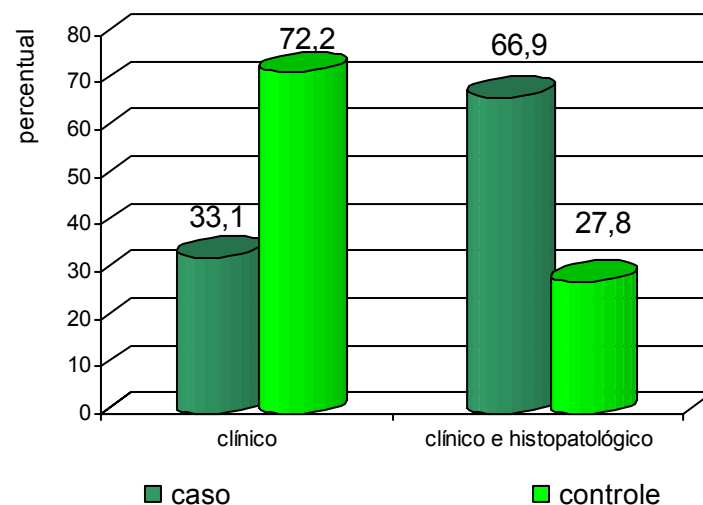
VARIÁVEIS	GRUPO				Total	
	caso		controle		n	%
	n	%	n	%	n	%
FAIXA ETÁRIA (anos)						
11-20	3	2,2	1	0,7	4	1,4
21-40	33	23,7	52	36,2	85	30,0
41-60	73	52,5	60	41,6	133	47,0
61-90	30	21,6	31	21,5	61	21,6
SEXO						
feminino	64	46,0	97	67,4	161	56,9
masculino	75	54,0	47	32,6	122	43,1
MELANODERMIA						
melanodérmicos	15	10,8	30	20,8	45	15,9
não melanodérmicos	124	89,2	114	79,2	238	84,1
ESCOLARIDADE						
sem letramento	21	15,1	26	18,1	47	16,6
alfabetização	45	32,4	54	37,5	99	35,0
ensino fundamental	12	8,6	12	8,3	24	8,5
ensino médio	46	33,1	44	30,5	90	31,8
ensino superior	15	10,8	8	5,6	23	8,1

Quanto à situação marital, os grupos caso e controle não diferiram significativamente ( $\chi^2=2,87$ ;  $p=0,09$ ). Houve predomínio de pacientes com companheiro em ambos os grupos, num percentual igual a 64,7% e 54,9%, respectivamente para caso e controle, (Gráfico III-1).



**Gráfico III-1 – Distribuição de 283 pacientes quanto à situação marital – Hospital das Clínicas da UFPE e Centro de Saúde Amaury de Medeiros da UPE – 2005**

A associação de exames foi significativamente mais freqüente no diagnóstico de psoríase ( $\chi^2=43,47$ ;  $p<0,001$ ). Para 93 (66,9%) pacientes do grupo caso, empregaram-se os exames clínico e histopatológico para firmar diagnóstico, enquanto que, no grupo controle, esse total igualou-se a 40 (27,8%) pacientes (Gráfico III-2).



**Gráfico III-2 – Distribuição de 283 pacientes quanto aos métodos diagnósticos empregados – Hospital das Clínicas da UFPE e Centro de Saúde Amaury de Medeiros da UPE – 2005**

*PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-HCV*

Empregando teste ELISA de terceira geração, identificou-se prevalência de anticorpos anti-HCV igual a 2,2% e 1,4% para os grupos caso e controle, respectivamente, cuja diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,483$ ) (*Odds Ratio* = 1,57 IC 95% 0,26 – 9,52).

*REFERÊNCIA DE EXPOSIÇÃO A FATORES DE RISCO PARA HEPATITE C*

As frequências de exposição a fatores de risco para hepatite C dos grupos caso e controle não diferiram significativamente, todavia tratamento dentário nos últimos 12 meses e ao longo da vida predominaram no grupo caso ( $p=0,06$  e  $p=0,08$ , respectivamente), enquanto que a história de compartilhamento de escova de dente foi mais freqüente no grupo controle ( $p=0,06$ ) (Tabela III-2).

**Tabela III-2 - Distribuição de 283 pacientes dos grupos caso e controle segundo fatores de risco para hepatite C – Hospital das Clínicas da UFPE e Centro de Saúde Amaury de Medeiros da UPE – 2005**

<i>REFERÊNCIA DE EXPOSIÇÃO A FATORES DE RISCO PARA HEPATITE</i>	<i>GRUPO</i>				<i>TOTAL</i>		<i>p</i>
	<i>caso</i>		<i>controle</i>		<i>n</i>	<i>%</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>			
tratamento dentário nos últimos 12 meses	51	36,7	38	26,4	89	31,4	0,06
tratamento dentário ao longo da vida	133	95,7	130	90,3	263	92,9	0,08
cirurgia nos últimos 12 meses	12	8,6	19	13,2	31	11,0	0,22
cirurgia ao longo da vida	91	65,5	92	63,9	183	64,7	0,78
internamento clínico nos últimos 12 meses	10	7,2	9	6,3	19	6,7	0,75
endoscopia digestiva nos últimos 12 meses	14	10,1	20	13,9	34	12,0	0,32
endoscopia digestiva ao longo da vida	43	30,9	47	32,6	90	31,8	0,76
compartilhamento de escova de dente	2	1,4	8	5,6	10	3,5	0,06
hemotransfusão ao longo da vida							
sangue pré-testado para hepatite	7	5,0	12	8,3	19	6,7	0,27
sangue não testado para hepatite	4	2,9	7	4,9	11	3,9	0,39
uso de drogas injetáveis de adição	2	1,4	1	0,7	3	1,1	0,49
submissão a tatuagem	6	4,3	3	2,1	9	3,2	0,23
colocação de <i>piercing</i>	2	1,4	7	4,9	9	3,2	0,10
Infecção por doença sexualmente transmissível	31	22,3	23	16,0	54	19,1	0,18



## **DISCUSSÃO**

Diversas são as manifestações cutâneas relacionadas à infecção por HCV. Dentre elas, no presente artigo, optou-se por investigar a psoríase, porque tem prevalência no Brasil e, mais especificamente, em Recife, maior que a das demais manifestações. Assim sendo, a discussão dos dados de pesquisa sob tais temas seria dificultada e um estudo tipo caso-controle, ainda que de caráter exploratório, traria menor contribuição para o conhecimento.

A identificação de que poucos estudos têm sido realizados para investigar a prevalência de anticorpos anti-HCV em pacientes psoriáticos, e que seus resultados são discordantes, também atuou como fator de motivação para a escolha do tema.

Alguns problemas tiveram que ser solucionados ao longo do estudo, para que fossem obedecidos os critérios metodológicos de redução de viés. O cumprimento da técnica de aleatorização adotada exigiu maior tempo de coleta de dados do presente estudo, pois, devido à baixa prevalência de psoríase em nosso meio, ocorreram dias nos quais não houve sequer um paciente ingressando na amostra, embora todos os pacientes psoriáticos tenham sido convidados a integrar o estudo.

A segunda adequação referiu-se à exigência de firmar diagnóstico de psoríase com base, também, em achados histopatológicos, embora o diagnóstico dessa doença seja eminentemente clínico (NICKOLOFF; NESTLE, 2004). A escolha de dois centros de referência para diagnóstico e tratamento de psoríase, integrantes do Programa de Medicamentos Excepcionais, como locais de estudo, exigiu maior rigor diagnóstico para que os pacientes possam assegurar o tratamento com medicações de alto custo.

Comparando os grupos caso e controle, identificou-se não terem diferido significativamente quanto à distribuição etária, à escolaridade e à situação marital, o que pode ter sido o reflexo das características da clientela atendida nos locais de estudo, sem qualquer relação com a psoríase.

A constatação do baixo nível de escolaridade da maioria dos pacientes, associada às características de cronicidade e recorrência da psoríase

constitui-se em preocupação para o dermatologista, uma vez que o baixo letramento dificulta o entendimento da doença pelo paciente e sua adesão ao tratamento, comprometendo ainda mais sua qualidade de vida. O baixo nível de escolaridade deve então ser valorizado pelo dermatologista, no sentido de melhor traduzir os termos técnicos para a linguagem adequada ao nível cultural local, facilitando o tratamento, o retorno do paciente para o seguimento e a redução dos surtos de agudização.

No presente trabalho, identificou-se predomínio estatisticamente significativo do sexo masculino no grupo caso, quando comparado ao grupo controle. Embora se considere a psoríase igualmente freqüente entre homens e mulheres (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2005), uma prevalência aumentada entre homens foi relatada em dois artigos publicados na década de 1970. Um deles o foi em Lamberth, Londres, (REA; NEWHOUSE; HALIL, 1976) e outro, nos Estados Unidos (JOHNSON; ROBERTS, 1978). No estudo americano, de base populacional, os autores identificaram que essa maior prevalência não podia ser atribuída apenas à variabilidade amostral, mas poderia derivar do aumento de acometimento de homens com o evoluir da idade.

No presente estudo, é possível supor que a psoríase se constituiu num problema social maior para o indivíduo do sexo masculino, pela possibilidade de impedir o exercício de algumas ocupações laborais, fazendo com que tivessem buscado o tratamento com maior freqüência. Essa explicação pareceu ter sustentação na estrutura socioeconômica atual, na qual os homens, com idade maior que 20 anos, representam 56,8% dos cidadãos exercendo função remunerada, no Brasil, e 55,6%, em Recife (IBGE, 2002).

O predomínio estatisticamente significativo de indivíduos não melanodérmicos no grupo caso pareceu refletir a própria epidemiologia da doença, todavia a comparação desse resultado com a literatura pertinente deve ser feita com cuidado dadas as diferenças de constituição de etnia. Especialmente no Nordeste Brasileiro, não há definição da raça ou da etnia, pois historicamente a formação do povo foi marcada pela miscigenação, considerada tão acentuada que é referida como “caldeirão étnico” (HERMANN, 2000).

A maior freqüência da forma vulgar da psoríase, no presente artigo, assemelhou-se aos 80% referidos por De Rie, Goedkoop e Bos, em 2004. No entanto, a forma eritrodérmica foi mais freqüente que a descrita na literatura

consultada, o que pode ser explicado pelo fato de os locais de estudos serem centros de referência para tratamento de psoríase, drenando assim maior quantidade de pacientes portadores de todas as formas de apresentação clínica da doença.

No presente trabalho, a prevalência de anticorpos anti-HCV nos pacientes psoriáticos ensejou duas abordagens, uma relativa à ausência de significância da diferença entre o grupo caso e o grupo controle e outra, referente à comparação desses resultados com os de outros autores.

A prevalência de anticorpo anti-HCV dos grupos caso e controle se assemelhou àquela referida por Brandão e Costa (2002) que, analisando 66.414 doadores de sangue da região sudeste do Brasil, determinaram prevalência de 1,1%. Todavia foi menor que a de Taglione *et al.* (1999), que, estudando 50 portadores de psoríase, na Itália, referiram prevalência igual a 10% (5/50) empregando o teste de ELISA, valor que se reduziu a 6%, utilizando o teste EIA-RIBA, de terceira geração.

A prevalência do presente estudo foi também menor que os 7,6% referidos por Chouella *et al.*, em 1996, em Buenos Aires, ao estudarem 118 pacientes psoriáticos, assim como menor que os 10,1% relatados por Yamamoto, Katayama e Nishioka, em 1995, em Tóquio e os 33% informados por Kanazawa *et al.* (1996).

Considerados os princípios da epidemiologia clínica, os estudos consultados sobre infecção pelo HCV têm demonstrado que sua prevalência varia conforme o país. Assim sendo, talvez não seja adequado comparar o resultado do presente estudo com os desses autores, dado terem sido realizados em países com prevalência diferente para o vírus da hepatite C.

A análise da literatura consultada sobre prevalência de infecção por HCV e psoríase permitiu identificar dois grupos de trabalhos, todos do tipo caso controle. No primeiro grupo, foi investigada a prevalência de infecção por HCV em pacientes com diagnóstico firmado de psoríase, comparados a doadores de sangue, não psoriáticos; no segundo grupo, foi determinada a prevalência de psoríase em pacientes soro-positivos para HCV. Em ambos os casos, os resultados ora comprovavam a associação, como ora não a comprovavam. Essa diferença de resultados poderia ser atribuída, pelo menos em parte, ao

clareamento viral referido pela maioria desses autores. No entanto em nenhum dos trabalhos se encontrou uma explicação plausível para a discordância.

O fato de a prevalência do grupo caso não ter diferido significativamente daquela do grupo controle pareceu sugerir que a associação da psoríase com a infecção pelo HCV esteve ausente na população estudada.

É importante ressaltar que essa associação tem sido tema polêmico na literatura e que foi desencadeada pelo trabalho de Kanazawa *et al.* (1996), referência internacional para a ação do HCV na patogênese da psoríase.

Kanazawa *et al.* (1996), estudando 27 pacientes com psoríase, determinaram a positividade de anticorpo anti-HCV pelo método de ELISA de segunda geração, assim como as concentrações de aspartato-aminotransferase, alanina-aminotransferase e fosfatase alcalina, e procederam à contagem de plaquetas. Quanto à prevalência de anticorpo anti-HCV identificaram ter sido significativamente maior em portadores de psoríase (33%) que entre pacientes não psoriáticos (2,8%) ou entre doadores de sangue (1,2%). Comprovaram também que, dentre os pacientes psoriáticos, os portadores de HCV apresentavam níveis mais elevados de enzimas hepáticas e plaquetopenia mais acentuada que os pacientes soro-negativos para HCV, sinais que normalizaram quando foram tratados com interferon alfa (IFN- $\alpha$ ). Os autores concluíram que o HCV podia causar psoríase e que os pacientes com psoríase induzida por HCV poderiam se beneficiar com o tratamento utilizando interferon.

O trabalho de Chouela *et al.*, em 1996, corroborou esses achados ao identificar maior prevalência de anticorpo anti-HCV em pacientes psoriáticos que entre aqueles de um grupo controle constituído por doadores de sangue. Todavia coube a Taglione *et al.* (1999) discordarem dessa conclusão ao identificarem que a prevalência da infecção por HCV em pacientes psoriáticos não foi maior que a do grupo controle, constituído pela população geral da Itália.

Apesar da falta de consenso quanto ao HCV atuar na patogênese da psoríase, dos quatro trabalhos localizados na literatura consultada, abordando esse assunto, em três há a recomendação de que se proceda a exame dermatológico detalhado de portadores do vírus, assim como sejam realizados os testes imunológicos para pesquisa de anticorpos anti-HCV em pacientes psoriáticos. A própria recomendação parece confirmar que a hipótese ainda é controversa.

Considerando que está sendo realizado inquérito nacional da prevalência das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C, parece adequado recomendar que os pacientes soro-positivos, identificados no inquérito, sejam submetidos a exame dermatológico detalhado, para diagnosticar psoríase pré-existente ou desencadeada pelo tratamento com imunomoduladores, o que poderá acarretar um ganho social de monta para os pacientes e para o conhecimento dessa doença.

Em relação à referência de exposição aos fatores de risco para hepatite C, não se constatou diferença entre os grupos caso e controle, todavia esses resultados merecem algumas considerações. Tanto a etiopatogênese da psoríase ainda não está bem definida, quanto sua associação com a infecção por HCV é polêmica. Isso caracteriza um tema no qual se deve ter um cuidado especial para não emitir conclusões precipitadas. Coube, por esses motivos, no presente trabalho, tão somente relatar a inexistência da associação entre psoríase e infecção por HCV ou exposição a fatores de risco para tal infecção.

## **CONCLUSÃO**

A não comprovação de maior prevalência de infecção por HCV ou exposição a fatores de risco para essa infecção, nos pacientes com diagnóstico de psoríase, comparados a controles não psoriáticos, não autorizou descartar essa hipótese, mas está a exigir novos estudos de base populacional.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>7</sup>**

ALTER, M. J. *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **N Engl J Med**, v. 341, p. 556-562, 1999.

BRANDAO, A. B.; COSTA, F. S. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case control study. **BMC Gastroenterol**, v. 2, p. 18, 2002.

---

<sup>7</sup> Referências Bibliográficas elaboradas segundo a NBR-6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2003)

BRASIL. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. **Trabalho de Rendimento**. Pesquisa Nacional de Emprego. Brasília. IBGE, 2002.

BUSEK, S.; OLIVEIRA, G. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Brazil. **Genet Mol Res**, v. 2, n. 1, p. 117-123, 2003.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection in HCV related chronic disease. **MMWR**, v. 47, p. 1-33, 1998.

CHAN, S. W. *et al.* Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. **J Gen Virol**, v. 73, p. 1131-1141, 1992.

CHOUELA, E. *et al.* Hepatitis C virus antibody (ANTI-HCV): prevalence in psoriasis. **Int J Dermatol**, v. 35, n. 11, p. 797-799, 1996.

CHOWDHURY, A. *et al.* Hepatitis C virus infection in the general population: a community-based study in West Bengal, India. **Hepatology**, v. 37, p. 802-809, 2003.

CHUNG, H. *et al.* Risk of HCV transmission after needlestick injury and the efficacy of short duration interferon administration to prevent HCV transmission to medical personnel. **J Gastroenterol**, v. 38, p. 877-879, 2003.

DE RIE, M. A.; GOEDKOOOP, A. Y.; BOS, J. D. Overview of psoriasis. **Dermatol Ther**, v. 17, p. 341-349, 2004.

DESENCLOS, J. C. Epidemiology of hepatitis C. **Revue du Praticien**, v. 50, p. 1066-1070, 2000.

DUFFY, M. *et al.* Comparative rates of nucleotide sequence variation in the hypervariable region of E1/E2 and N55b region of hepatitis C virus in patients with a spectrum of liver disease resulting from a common source of infection. **Virology**, v. 301, p. 354-364, 2002.

DUPIN, N. *et al.* Quand demander une sérologie de l'hépatite C en dermatologie? **Ann Dermatol Venereol**, v. 121, p. 574-578, 1994.

FITZPATRICK, T, B. Psoriasis. In: FITZPATRICK, T, B.; JOHNSON, R. A.; POLANO, M. K. *et al.* (eds). **Color atlas and synopsis of clinical dermatology**. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 1992. p. 41-53.

FRANK, C. *et al.* The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. **Lancet**, v. 355, p. 887-891, 2000.

HERMANN, J. **Cenário de encontro dos povos: a construção do território**. In: Brasil: 500 anos de povoamento. Rio de Janeiro: IBGE, 2000, cap 1, p. 225.

JOHNSON, M. L., ROBERT, J. Skin conditions and related need for medical care among persons 1-4 years. **US Department of Health Education and Welfare – Vital Health and Statistics series 11, n. 212DHEW(RHS) 79-1660**, p. 1-72, 1978.

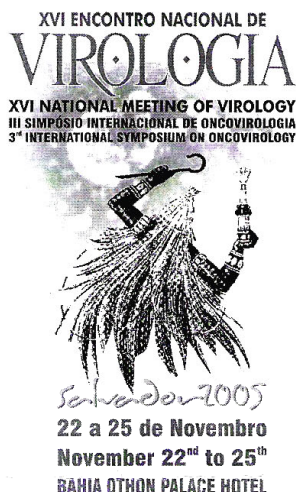
- KANAZAWA, K. *et al.* Hepatitis C virus infection in patients with psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 32, p. 1391, 1996.
- KHATTAK, M. F. *et al.* Seroprevalence of hepatitis B, C and HIV in blood donors in northern Pakistan. **J Pak Med Assoc**, v. 52, p. 398-402, 2002.
- LANGLEY, R. G. B.; KRUEGER, G. G.; GRIFFITHS, C. E. M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. **Ann Rheum Dis**, v. 64, p. 18-23, 2005.
- LAW, M. G. *et al.* Modeling hepatitis C virus incidence, prevalence, and long-term sequelae in Australia. **Int J Epidemiol**, v. 32, p. 717-724, 2003.
- MARCELLIN, P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. **J Hepatol**, v. 31, p. 9-16, 1999.
- NICKOLOFF, B. J.; NESTLE, F. O. Recent insights into immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. **J Clin Invest**, v. 113, n. 12, p. 1664-1675, 2004. 2004
- OHSHIMA, S. *et al.* Iatrogenic GB virus C/hepatitis G virus infection in an area endemic for hepatitis C virus. **J Hosp Infect**, v. 44, p. 179-185, 2000.
- PALITSCH, K. D. *et al.* Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 11, p. 1215-1220, 1999.
- PERZ, J. F. *et al.* **Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection.** 42. ed. Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Boston, MA, USA. 2004.
- PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL WORKSHOP ON EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEPATITIS C INFECTION. **Medicine and the Community**, p. 1-32, 1996.
- PURO, V. *et al.* Occupational hepatitis C virus infection in Italian health care workers. **Am J Public Health**, v. 85, p. 1272-1275, 1995.
- REA, J.; NEWHOUSE, N.; HALIL, T. Skin disease in Lamberth: a community study of prevalence in use of medical care. **Br J Prev Soc Med**, v. 30, p. 107-114, 1976.
- SAMPAIO, S. A P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia.** 1. ed. São Paulo: Artes Médicas. 1998. cap. 21, p. 218-223.
- SÈNE, D.; LIMAL, N.; CACOUB, P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. **Metabolic Brain Dis**, v. 19, n. 3/4, p. 357-381, 2004.
- SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 5, p. 558-567, 2005.
- SIMMONDS, P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. **J Hepatol**, v. 31, p. 54-60, 1999.

- TAGLIONE, E. *et al.* Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. **J Reumatol**, v. 26, n. 2, p. 370-372, 1999.
- WALKER, C. M. Hepatitis C virus. In: AHMED, R.; CHEN, I. (eds). **Persistent viral infections**. Chichester: Wiley. 1999. p. 93-115.
- WHO. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. **J Viral Hepatol**, v. 6, p. 35-47, 1999.
- WHO. World Health Organization. **Hepatitis C**. WHO/CDS/CSR/LYO/2003.? Hepatitis C. 2003.
- WONG, J. B. *et al.* Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. **Am J Public Health**, v. 90, p. 1562-1569, 2000.
- XIA, G. L. *et al.* Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population: results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China. **Int Hepatol Comm**, v. 5, p. 62-73, 1992.
- YAMAMOTO, T.; KATAYAMA, I.; NISHIOKA, K. Psoriasis and hepatitis C virus infection. **Acta Derm Venereol**, v. 75, p. 482-483, 1995.
- ZOU, S.; TEPPER, M.; EL-SAADANY, S. Prediction of hepatitis C burden in Canada. **Can J Gastroenterol**, v. 14, p. 575-580, 2000.



## **ANEXOS**

## ANEXO 1 – Comprovante de aceite para apresentação do artigo III em Congresso



Salvador, 13 de outubro de 2005

Ilma. Sra.  
Dra. FÁBIA VASCONCELOS DE FIGUEIRÔA VALENTE  
RUA PROF. JOSÉ BRANDÃO N 166 APT 201  
PINA  
51.020-180 - RECIFE/PE  
e-mail: fabiafvalente@ig.com.br

Prezada Colega,

A Comissão de Temas Livres do **XVI Encontro Nacional de Virologia** tem o prazer de informá-la que seu trabalho foi classificado para apresentação na forma de pôster.

**Título:** *Infecção pelo Virus da Hepatite C: Prevalência em Psoríase*  
**Data da Exposição:** 24/11/05  
**Horário para afixação:** 08:00h do dia 24/11/05  
**Horário para retirar o pôster:** 19:30h do dia 24/11/05  
**Horário de permanência junto ao pôster:** 17:30 às 19:00

Os pôsteres deverão vir prontos e com cordinha, para serem pendurados nos ganchos disponíveis nos painéis. O tamanho total do trabalho não poderá ultrapassar 0,96cm largura x 0,96cm altura.

Solicitamos que os autores permaneçam junto aos pôsteres, no dia e horário estabelecidos acima, para responderem questionamentos que serão feitos pela Comissão Julgadora. A visita da Comissão será de 5 minutos para cada trabalho. Não exceda este tempo nas suas respostas.

Caso o pôster não seja retirado até o horário previsto, a Secretaria o retirará e a Comissão Organizadora não se responsabilizará por danos ou extravios.

Solicitamos inscrição urgente do autor principal ou apresentador, para que possamos publicar o trabalho nos anais do evento. Caso a sua inscrição já tenha sido efetuada, desconsidere este parágrafo.

Atenciosamente,

SECRETARIA EXECUTIVA

**Eventus System Ltda**  
Rua Lucaia 209 Edf.  
Eventus Empresarial 3º e  
4º andar - Rio Vermelho -  
41940-660 - Salvador -  
Bahia - Brasil  
Tel: (71) 2104-3477  
Fax: (71) 2104-3433  
E-mail: tema  
temalivre@eventussystem.com.br

**ANEXO 2 – Aprovação da Pesquisa pelo Comitê de Ética****SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa**

Of. N.º 079/2005-CEP/CCS

Recife, 02 de Maio de 2005.

**Ref. Protocolo de Pesquisa n.º 284//2004-CEP/CCS****Título:** “Positividade para o vírus de hepatite C em pacientes portadores de Psoríase.”

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 02 de Maio de 2005.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório final, em 30/10/ 2005.

Atenciosamente,



Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
CCS / UFPE

A

Sra. Fábيا V. Figueirôa Valente  
Departamento de Mestrado e doutorado em Medicina Tropical

**ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

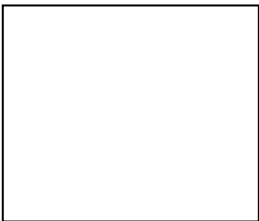

<b>Identificação do Projeto de Pesquisa</b>
<b>Título do Projeto:</b> Positividade para o vírus da hepatite C em pacientes portadores de psoríase
<b>Área do Conhecimento:</b> Medicina Tropical - Dermatologia
<b>Curso:</b> Mestrado da Universidade Federal de Pernambuco
<b>Locais do Estudo:</b> Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco Rua Professor Moraes Rego, s/n Cidade Universitária – Recife – PE - Fone: (81) 3416-4600 Centro de Saúde Amaury de Medeiros – CISAM Rua Visconde de Mamanguape, S/N - Encruzilhada - Recife - PE PABX: (81) 3427 3911
<b>Número de sujeitos nos Serviços:</b> 24.549 pacientes atendidos em dermatologia
<b>Número de sujeitos na pesquisa:</b> 283 pacientes
<b>Patrocinador da Pesquisa:</b> não há
<b>Nome da Orientadora:</b> Prof <sup>a</sup> Dr <sup>a</sup> Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho
<b>Nome da Pesquisadora:</b> Dr <sup>a</sup> Fábيا Vasconcelos de Figueirôa Valente
<b>Endereço:</b> Avenida Domingo Ferreira, 1211 – Boa Viagem - Recife - PE Fone: (81) 3465-3930 E-mail: fabiafvalente@ig.com.br

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa acima identificada. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir, a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você, ao seu tratamento e ao atendimento de que você possa precisar aqui neste serviço de dermatologia.

- Leia com atenção todos os itens abaixo e, se tiver qualquer dúvida, faça perguntas para que você possa entender os objetivos da presente pesquisa.
- Os **dois objetivos da pesquisa** são: a) avaliar a presença de fatores de risco para a infecção pelo vírus da hepatite C; b) verificar se você é portador do vírus da hepatite C.
- A **hepatite C** é uma doença crônica e silenciosa, transmitida principalmente através do contato sexual e transfusão sanguínea, que pode acarretar sério comprometimento do fígado de maneira não percebida pelo paciente, ou seja, sem que o portador da doença tenha conhecimento. Acrescenta-se a isto o fato das medicações de uso oral utilizadas para o tratamento da psoríase poderem atacar o fígado.
- O **procedimento para coleta de dados** Para realização desta pesquisa, você deve responder a algumas perguntas que a pesquisadora fará, logo após ter lhe examinado. Todas as suas informações serão anotadas de forma confidencial em um formulário que a pesquisadora confeccionou para essa pesquisa. A seguir será necessária a coleta de 6 mL de sangue, da veia de seu braço.
- Os **benefícios esperados** são: diagnosticar uma doença silenciosa da qual você pode ser portador. Esse diagnóstico também pode orientar sua médica a escolher o melhor tratamento para sua doença de pele, evitando aquelas que podem causar prejuízo se você tiver o vírus da hepatite C..
- A coleta de sangue costuma ser acompanhada de leve **desconforto** local e **risco** de formação de pequeno hematoma. Todas as medidas possíveis para diminuir esses riscos serão tomadas, incluindo o uso de materiais estéreis e descartáveis, assim como punção por profissional capacitado.
- Os resultados destes exames serão encaminhados para esta unidade de saúde onde você está sendo atendido e serão informados **sigilosamente** a você pela pesquisadora.
- A **minha participação** nesta pesquisa tem como objetivo apenas responder às perguntas da Dr<sup>a</sup> Fábيا, com sinceridade, pois só eu posso dizer as respostas, além de me submeter à coleta de sangue para fazer o diagnóstico de infecção por hepatite C.

- A minha participação é **isenta de despesas** e **tenho direito** à assistência, ao tratamento, às consultas no CISAM  HC-UFPE , sempre que necessário.
- Tenho a **liberdade de desistir** ou de interromper a colaboração nesta pesquisa, no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação.
- A minha desistência não causará nenhum prejuízo a minha saúde ou ao meu bem-estar físico. Não virá interferir no atendimento, na assistência, no tratamento médico de que eu possa vir a precisar no CISAM  HC-UFPE .
- Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos **em sigilo**, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas ou congressos, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados e minha identidade não seja revelada.
- Poderei **consultar a pesquisadora responsável Dr<sup>a</sup> Fábيا Vasconcelos de Figueirôa Valente**, fone (81) 9113-8424, sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre a pesquisa e minha participação na mesma, podendo ligar a cobrar.
- Tenho a **garantia de tomar conhecimento**, pessoalmente, do(s) resultado(s) parcial(is) e final(is) desta pesquisa.

Declaro que obtive todas as informações necessárias e esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas e, por estar de acordo, assino o presente documento em duas vias de igual conteúdo e forma, ficando uma em minha posse.

<b>QUALIFICAÇÃO DO DECLARANTE</b>	
<b>NOME:</b>	
<b>RG: DATA DE NASCIMENTO:</b> ____ / ____ / ____	
<b>Endereço:</b>	
<b>Nº apto: Bairro:</b>	
<b>Cidade: CEP: Fone:</b>	
<b>Impressão digital</b>	<b>Assinatura</b>
	

**ANEXO 4 – Formulário de levantamento de dados da pesquisa**

PROTOCOLO GRUPO CASO <input type="checkbox"/>	GRUPO CONTROLE <input type="checkbox"/>	N°
---	---	----

**A). DADOS GERAIS DE IDENTIFICAÇÃO**

1. NOME: \_\_\_\_\_ 2. UNIDADE DE ATENDIMENTO: \_\_\_\_\_
3. PRONTUARIO: \_\_\_\_\_ 4. IDADE: \_\_\_\_\_ 5. DATA DE NASCI: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 6. SEXO: M  F
7. ESTADO CIVIL: sem companheiro  com companheiro  8. COR DO PACIENTE: preta  não preta
9. OCUPAÇÃO: \_\_\_\_\_
10. ESCOLARIDADE: nao lê e não escreve  fundamental  médio  superior  11. TELEFONE: \_\_\_\_\_
12. BAIRRO: \_\_\_\_\_ 13. MUNICIPIO: \_\_\_\_\_ 14. ESTADO: \_\_\_\_\_

**B). DADOS DA DOENÇA**

15. TEMPO EM ANOS DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA: \_\_\_\_\_ anos
16. DIAGNOSTICO: clínico  clínico histopatológico  não informa
17. FORMA CLÍNICA: psoríase vulgar  psoríase palmo-plantar  psoríase eritrodérmica  psoríase pustulosa  n/i
18. ALGUÉM DA FAMÍLIA É PORTADOR DE DOENÇA DE PELE CONHECIDA COMO PSORÍASE? sim  não
19. SE SIM, QUAL PARENTESCO? pais  irmãos  tios  primos  avós  bisavós  n/i
20. VOCÊ É PORTADOR DE ALGUMA DOENÇA? sim  não  não informa  21. SE SIM QUAL? \_\_\_\_\_
22. JÁ TEVE HEPATITE? sim  não  não informa  23. SE SIM QUAL? \_\_\_\_\_
24. JÁ FEZ TRATAMENTO DENTÁRIO NOS ÚLTIMOS DOZE MESES? sim  não  não informa
25. JÁ FEZ TRATAMENTO DENTÁRIO ALGUMA VEZ NA VIDA? sim  não  não informa
26. JÁ FEZ CIRURGIA NOS ÚLTIMOS DOZE MESES? sim  não  não informa
27. JÁ FEZ CIRURGIA ALGUMA VEZ NA VIDA? sim  não  não informa
28. FICOU INTERNADO PARA TRATAMENTO CLÍNICO NOS ÚLTIMOS DOZE MESES? sim  não  não informa
29. FICOU INTERNADO ALGUMA VEZ NA VIDA PARA TRATAMENTO CLÍNICO? sim  não  não informa
30. FEZ ENDOSCOPIA DIGESTIVA NOS ÚLTIMOS DOZE MESES? sim  não  não informa
31. FEZ ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALGUMA VEZ NA VIDA? sim  não  não informa
32. VOCÊ COMPARTILHA ESCOVA DE DENTE COM OUTRA PESSOA? sim  não  não informa
33. JÁ RECEBEU TRANFUSÃO SANGUÍNEA? sim  não  não informa  34. SE SIM QUAL O ANO? \_\_\_\_\_
35. JÁ USOU DROGAS INJETÁVEIS? sim  não  não informa
36. JÁ FEZ ALGUMA TATUAGEM? sim  não  não informa
37. JÁ FEZ USO DE PIERCING? sim  não  não informa
38. VOCÊ JÁ APRESENTOU ALGUMA DOENÇA SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL COMO SÍFILIS, GONORRÉIA, ÚLCERAS GENITAIS DIAGNOSTICADA POR UM PROFISSIONAL DE SAÚDE? sim  não  não informa

## **ANEXO 5 - Referências bibliográficas da dissertação<sup>8</sup>**

AAD. AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. **J Am Acad Dermatology**, v. 53, n 1, p. 517-525, 2005.

ABDALLAH, M. A. *et al.* Necrolytic acral erythema: a cutaneous sign of hepatitis C virus infection. **J Am Acad Dermatol**, v. 53, p. 247-251, 2005.

AGNELLO, V.; CHUNG, R. T.; KAPLAN, L. M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. **N Engl J Med**, v. 327, p. 1490-1495, 1992.

ALTER, M. J. *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. **N Engl J Med**, v. 341, p. 556-562, 1999.

ANTINORI, S. *et al.* Erythema multiforme and hepatitis C. **Lancet**, v. 337, n. 8738, p. 428, 1991.

ARINGER, M. Lymphocyte activation-an inside overview. **Acta Med Austriaca**, v. 29, p. 7-13, 2002.

ARMSTRONG, G. L. *et al.* The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. **Hepatology**, v. 31, p. 777-782, 2000.

ARRIETA, J. J. *et al.* Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. **Hepatology**, v. 32, n. 1, p. 97-103, 2000.

ASADULLAH, K. *et al.* A high prevalence of cytomegalovirus antigenaemia in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: an association with systemic tumour necrosis factor alpha over expression. **Br J Dermatol**, v. 141, n. 1, p. 94-102, 1999.

AUSTIN, L. M. *et al.* The majority of epidermal T cells in *psoriasis vulgaris* lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells psoriatic patients. **J Invest Dermatol**, v. 113, p. 752-759, 1999.

AYALA, F. *et al.* Oral erosive lichen planus and chronic liver disease. **J Am Acad Dermatol**, v. 14, p. 139-144, 1986.

BARKER, J. N. Genetic aspects of psoriasis. **Clin Exp Dermatol**, v. 26, p. 321-325, 2001.

---

<sup>8</sup> Referências Bibliográficas elaboradas segundo a NBR-6023 da Associação Brasileiro de Normas Técnicas (ABNT, 2003)

- BERAHARD, J. D. Hepatitis C and the skin: mixed cryoglobulinemia. **J Clin Dermatol**, v. 1, p. 35-39, 1994.
- BERNSTEIN, E. F.; KANTOR, G. R. Treatment-resistant psoriasis due to a mastectomy sleeve: an extensive Koebner response. **Cutis**, v. 50, n. 1, p. 65-67, 1992.
- BERRIDGE, M. J. Lymphocyte activation in health and disease. **Crit Rev Immunol**, v. 17, p. 155-178, 1997.
- BIONDI ORIENTE, C. *et al.* Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report. **Acta Dermatol Venereol**, v. 146, p. 69-71, 1989.
- BIRNKRANT, A. P. *et al.* Cutaneous manifestations of hepatitis C. **eMedicine Specialties**. 2004.
- BLOCH, K. J. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. **N Engl J Med**, v. 327, p. 1521-1522, 1992.
- BONIFATI, C.; AMEGLIO, F. Cytokines in psoriasis. **Int J Dermatol**, v. 38, p. 241-251, 1999.
- BOS, J. D.; DE RIE, M. A. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. **Immunol Today**, v. 20, p. 40-46, 1999.
- BOWCOCK, A. M.; COOKSON, W. Q. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. **Hum Mal Genet**, v. 13, p. R43-R55, 2004.
- BOYD, A. S.; NELDER, K. H. The isomorphic response of Koebner. **Int J Dermatol**, v. 29, p. 401-410, 1990.
- BRANDAO, A. B.; COSTA, F. S. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case control study. **BMC Gastroenterol**, v. 2, p. 18, 2002.
- BRASIL. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. **Trabalho de Rendimento**. Pesquisa Nacional de Emprego. Brasília. IBGE, 2002.
- BRANDRUP, F. *et al.* Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. **Acta Derm Venereol**, v. 62, p. 229-236, 1982.
- BROUET, J. C. *et al.* Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. **Am J Med**, v. 57, p. 775-788, 1974.
- BUEZO, G. F. *et al.* Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis with hepatitis C virus infection. **Int J Dermatol**, v. 35, n. 2, p. 112-115, 1996.
- BUSEK, S.; OLIVEIRA, G. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Brazil. **Genet Mol Res**, v. 2, n. 1, p. 117-123, 2003.



CACOUB, P. *et al.* Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. **Lippincott Williams & Wilkins**, v. 79, n. 1, p. 47-56, 2000.

CACOUB, P. *et al.* Extra-hepatic manifestations of chronic hepatitis C. **Am Col Rheumatol**, v. 42, n. 10, p. 2204-2212, 1999.

CALLIS, K. P.; KRUEGER, G. G. Topical agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. In: WEINSTEIN, G. D.; GOTTLIEB, A. B. (eds). **Therapy of moderate-to-severe psoriasis**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 2003. p. 29-51.

CAPON, F. *et al.* Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. **J Invest Dermatol**, v. 118, p. 745-751, 2002.

CARROZZO, M.; GANDOLFO, S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 14, n. 2, p. 115-127, 2003.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection in HCV related chronic disease. **MMWR**, v. 47, p. 1-33, 1998.

CHAN, S. W. *et al.* Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. **J Gen Virol**, v. 73, p. 1131-1141, 1992.

CHANDRARATNA, R. A. Tazarotene: the first receptor selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 37, (Suppl), p. S12-S17, 1997.

CHANG, J. C. C. *et al.* CD8 + T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or beta 13.1 genes. **Proc Natl Acad Sci**, v. 91, p. 9282-9286, 1994.

CHAUDHARI, U. *et al.* Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. **Lancet**, v. 357, p. 1842-1847, 2001.

CHOUELA, E. *et al.* Hepatitis C virus antibody (ANTI-HCV): prevalence in psoriasis. **Int J Dermatol**, v. 35, n. 11, p. 797-799, 1996.

CHOWDHURY, A. *et al.* Hepatitis C virus infection in the general population: a community-based study in West Bengal, India. **Hepatology**, v. 37, p. 802-809, 2003.

CHUANG, T. Y.; BRASHEAR, R.; LEWIS, C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. **J Am Acad Dermatol**, v. 41, n. 1, p. 31-36. 1999.

CHUNG, H. *et al.* Risk of HCV transmission after needlestick injury and the efficacy of short duration interferon administration to prevent HCV transmission to medical personnel. **J Gastroenterol**, v. 38, p. 877-879, 2003.

CONRAD, B. *et al.* Human endogenous retroviral superantigen as a candidate autoimmune gene in type 1 diabetes. **Cell**, v. 90, p. 303-313, 1997.

- CONVIT, J. Investigation of the incidence of psoriasis among Latin-American Indians. In: **Proceedings of 13th Congress on Dermatology**. Amsterdam: Excerpta Médica, 1962. 196p.
- CORNELL, R. C.; STOUGHTON, R. B. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 121, p. 63-67, 1985.
- CRIBIER, B. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. **J Am Acad Dermatol**, v. 31, p. 1070-1072, 1994.
- CRIBIER, B. *et al.* Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected patients. **Acta Derm Venereol**, v. 78, n. 5, p. 355-357, 1998.
- DAMMACCO, F.; SANSONNO, D. Antibodies to hepatitis C virus in essential mixed cryoglobulinaemia. **Clin Exp Immunol**, v. 87, p. 352-356, 1992.
- DANIELL, W. E. *et al.* Environmental chemical exposures and disturbances of heme synthesis. **Environ. Health Perspect.** v. 105, p. 37-53, 1997.
- DAWE, R. S. *et al.* UV-B phototherapy clears psoriasis through local effects. **Arch Dermatol**, v. 138, p. 1071-1076, 2002.
- DE CASTRO, M. *et al.* Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. **Hepatology**, v. 17, n. 4, p. 551-557, 1993.
- DE RIE, M. A.; GOEDKOOP, A. Y.; BOS, J. D. Overview of psoriasis. **Dermatol Ther**, v. 17, p. 341-349, 2004.
- DESENCLOS, J. C. Epidemiology of hepatitis C. **Revue du Praticien**, v. 50, p. 1066-1070, 2000.
- DUFFY, M. *et al.* Comparative rates of nucleotide sequence variation in the hypervariable region of E1/E2 and N55b region of hepatitis C virus in patients with a spectrum of liver disease resulting from a common source of infection. **Virology**, v. 301, p. 354-364, 2002.
- DUPIN, N. *et al.* Quand demander une sérologie de l'hépatite C en dermatologie? **Ann Dermatol Venereol**, v. 121, p. 574-578, 1994.
- EDDY, D. D.; ASCHHEIM, E.; FARBER, E. Experimental analysis of isomorphic (Koebner) response in psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 89, p. 579-588, 1964.
- EL KABIR *et al.* Liver function in UK patients with oral lichen planus. **Clin Exp Dermatol**, v. 18, p. 12-16, 1993.
- ELLIS, C. N.; BATTU, M. Cyclosporine in the treatment of severe psoriasis. In: WEINSTEIN, G. D.; GOTTLIEB, A. B. (eds). **Therapy of moderate to severe psoriasis**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 2003. p.151-178.
- ENBREL [package insert]. **Thousand Oaks**. California: Immunex Corp, 2004.

- EVERSON, G. T. Should we treat patients with chronic hepatitis C on the waiting list? **Forum on liver transplantation**, p. 456-462, 2005.
- FAILMEZGER, T. C. A clinical survey of skin diseases in selected Latin America countries. **Int J Dermatol**, v. 17, p. 583-591, 1978.
- FARBER, E. M.; LEXIE, N. Psoriasis in the tropics. Epidemiologic, genetic, clinical and therapeutic aspects. **Dermatol Clin**, v. 12, n. 4, p. 805-816, 1994.
- FARBER, E. M.; NALL, L. Epidemiology: natural history and genetics. In: ROENIGK, H. R. JR.; MAIBACH, H. I. (eds). **Psoriasis**. 3. ed. Marcel Dekker, New York, 1998. p. 107-157.
- FARGION, S. *et al.* HCV infection in *porphyria cutanea tarda*. **Hepatology**, v. 16, p. 1322-1326, 1992.
- FELDMAN, S. R. *et al.* Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 53, n. 1, p. 101-107, 2005.
- FELDMAN, S. R. *et al.* Efficacy of the 308 nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. **J Am Acad Dermatol**, v. 46, p. 900-906, 2002.
- FERRI, C. *et al.* Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. **Clin Exp Rheumatol**, v. 9, p. 621-624, 1991.
- FITZPATRICK, T, B. Psoriasis. In: FITZPATRICK, T, B.; JOHNSON, R. A.; POLANO, M. K. *et al.* (eds). **Color atlas and synopsis of clinical dermatology**. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 1992. p. 41-53.
- FLEISHMAN, R.; SHEALY, D. Developing a new generation of TNF $\alpha$  antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. **Molecular Interventions**. v. 3, n. 6, p. 310-318, 2003.
- FRANK, C. *et al.* The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. **Lancet**, v. 355, p. 887-891, 2000.
- FRIEDL, P.; GUNZER, M. Interaction of T cells with APCs: the serial encounter model. **Trends Immunol**, v. 22, p. 187-191, 2001.
- FUHLBRIGGE, R. C. *et al.* Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. **Nature**, v. 389, p. 978-981, 1997.
- GAWKRODGER, D. J. On behalf of the Therapy Guidelines and Audit rent management of psoriasis. **J Dermatol Trent**, v. 8, p. 27-55, 1997.
- GELFAND, J. M. *et al.* The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. **J Am Acad Dermatol**, v. 52, n. 1, p. 23-26, 2005.
- GELFANT, S. On the existence of non-cycling germinative cells in human epidermis in vivo and cell cycle aspects of psoriasis. **Cell Tissue Kinet**, v. 15, p. 393-397, 1982.

- GILLITZER, R. *et al.* Differential expression of GRO-alpha and IL-8 mRNA in psoriasis: a model for neutrophil migration and accumulation in vivo. **J Invest Dermatol**, v. 107, p. 778-782, 1996.
- GLINSKI, W. *et al.* Clinical aspects of T and B lymphocytes in psoriasis. **Arch Dermatol Res**, v. 258, p. 89, 1977.
- GOFFE, B.; CATHER, J. C. Etanercept: an overview. **J Am Acad Dermatol**, v. 49 (suppl), p. S101-S11, 2003.
- GORDON, K. B. *et al.* Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. A randomized controlled trial. **JAMA**, v. 290, p. 3073–3080, 2003.
- GOTTLIEB, A. B. *et al.* A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 139, p. 1627-1632, 2003.
- GOTTLIEB, A. B. *et al.* **Etanercept can safely be withdrawn from patients with psoriasis and re-establishes disease control on retreatment.** Presented at: Summer Academy 2004 of the American Academy of Dermatology. 2004. New York, NY, Poster p89.
- GOTTLIEB, S. L. *et al.* Response of psoriasis to a lymphocyte selective toxin (DAB38911-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. **Nat Med**, v. 1, p. 442-447, 1995.
- GREEN, A. C. Australian aborigines and psoriasis. **Australian J Dermatol**, v. 25, p. 18-24, 1984.
- GRIFFITHS, C. E. M. *et al.* A systematic review of treatments of severe psoriasis. **Health Technol Assess**, v., 4, p. 1-125, 2000.
- GRIFFITHS, C. E. M. *et al.* Cyclosporine in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. **Br J Dermatol**, v. 150, suppl 67, p. 11-23, 2004.
- GRUPO ITALIANO STUDI EPIDEMIOLOGICI IN DERMATOLOGIA. Lichen planus and liver diseases: a multicenter case-control study. **BMJ**, v. 300, p. 227-230, 1990.
- GUDJONSSON, J. E. *et al.* Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. **Clin Exp Immunol**, v. 335, p. 1-8, 2004.
- GUDJONSSON, J. E. *et al.* Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. **Br J Dermatol**, v. 149, p. 530-534, 2003.
- GUILHOU, J. J.; MEYNADIER, J.; CLOT, J. New concepts in the pathogenesis of psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 98, p. 585, 1978.
- GUMBER, S. C.; CHOPRA, S. Hepatitis C: a multifaced disease. Review of extra-hepatic manifestations. **Ann Intern Med**, v. 123, n. 8, p. 615-620, 1995.

- GUPTA, G; LONG, J; TILLMAN, D. M. The efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. **Br J Dermatol**, v. 140, p. 887-890, 1999.
- HABIF, T. P. **Clinical dermatology**: a color guide to diagnosis and therapy. 3. ed. St Louis: Mosby, 1996.
- HADZIYANNIS, S. J. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 10, n. 1, p. 12-21, 1998.
- HALL, J. G. Genomic imprinting: review and relevance to human diseases. **Am J Hum Genet**, v. 46, p. 857-873, 1990.
- HAMILTON, G. S.; STEINER, J. P. Immunophiliness: beyond immunosuppression. **J Med Chem**, v. 41, p. 5119-5143, 1998.
- HARVIMA, R. J. *et al.* Association of psychic stress with clinical severity and symptoms of psoriatic patients. **Acta Derm Venereol**, v. 76, p. 467-471, 1996; 1996;
- HENSELER, T.; CHRISTOPHERS, E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types psoriasis vulgaris. **J Am Dermatol**, v. 13, p. 450-456, 1985.
- HERMANN, J. **Cenário de encontro dos povos**: a construção do território. In: Brasil: 500 anos de povoamento. Rio de Janeiro: IBGE, 2000, cap 1, p. 225.
- HERRERO, C. *et al.* In hepatitis C infection a trigger of *porphiria cutanea tarda*? **Lancet**, v. 341, p. 788-789, 1993.
- HEYDENDAEL, V. M. *et al.* Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. **N Engl J Med**, v. 349, p. 658-665, 2003.
- HOEDE, K. Umwelt und Erlichkeit bei der Entstehung der Schuppenflechte. **Würzburger Abhandlungen**, v. 27, p. 212-254, 1931.
- HOFFMANN, E. Über psoriasis und das köbnersche phänomen. **Z Haut Geschlechtskr**, v. 9, p. 182, 1950.
- ICN. Pharmaceuticals Inc. 8-MOP<sup>®</sup> capsules (methoxsalen capsules, USP 10 mg). **Prescribing information**, 1998.
- IONHALT, G. Prevalence of skin disease in population: a census study from de Faroe Island. **Dan Med Bull**, v. 11, p. 1-7, 1964.
- IVERSEN, O. J. The expression of retrovirus-like particles in psoriasis. **J Invest Dermatol**, v. 95, p. 41S-43S, 1990.
- JOHNSON, M-L., ROBERT, J. Skin conditions and related need for medical care among persons 1-4 years. **US Department of Health Education and Welfare – Vital Health and Statistics series 11**, n. 212DHEW(RHS) 79-1660, p. 1-72, 1978.

- KANAZAWA, K. *et al.* Hepatitis C virus infection in patients with psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 32, p. 1391, 1996.
- KATZ, M.; PISANTI, S. Oral erosive lichen planus and chronic active hepatitis. **J Am Acad Dermatol**, v. 106, p. 699-703, 1982.
- KHANNA, V. J. *et al.* Necrolytic acral erythema associated with hepatitis C: effective treatment with interferon alpha and zinc. **Arch Dermatol**, v. 136, n. 6, p. 755-757, 2000.
- KHATTAK, M. F. *et al.* Seroprevalence of hepatitis B, C and HIV in blood donors in northern Pakistan. **J Pak Med Assoc**, v. 52, p. 398-402, 2002.
- KIM, W. R. The burden of hepatitis C IN THE United States. **Hepatology**, v. 36, suppl. 1, p. S30-S34, 2002.
- KIRBY, B.; GRIFFITHS, C. E. M. Psoriasis: the future. **British J Dermatol**, v. 144, suppl. 58, p. 37-43, 2001.
- KIRCIK, L. H.; JACKSON, J. M. Changing treatment paradigms for moderate-to-severe psoriasis: recent findings on the long-term use of biologic agents. **Dermatology Times**, p. 1-14, 2005.
- KOO, J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. **J Am Acad Dermatol**, v. 41, p. S25-S28, 1999.
- KORZHOVA, T. *et al.* Coxsackie B viral infection in the etiology and clinical pathogenesis of psoriasis. **Lik Sprava**, n. 3, p. 54-58, 2001.
- KRAGBALLE, K. Calcipotriol; a new drug for tropical psoriasis treatment. **Pharmacol Toxicol**, v. 77, p. 241-246, 1995.
- KRUEGER, G. *et al.* The impact of psoriasis on quality of life. Results of a 1998 national Psoriasis Foundation Patients Membership Survey. **Arch Dermatol**, v.; 137, p. 280-284, 2001.
- KRUEGER, G. *et al.* Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? **J Am Acad Dermatol**, v. 43, p. 281-285, 2000.
- KRUEGER, G.; BOWCOCK, A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. **Ann Rheum Dis**, v. 64, p. 30-36, 2005.
- KUPPER, T. S. Immunologic targets in psoriasis. **N Engl J Med**, v. 349, p. 1987-1990, 2003.
- LACANE, J. *et al.* *Porphyria cutanea tarda* and antibodies to hepatitis C virus. **Br J Dermatol**, v. 128, p. 121-128, 1993.

- LANGLEY, R. G. ELLIS, C. N. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment and lattice system physician's global assessment. **J Am Dermatol**, v. 51, p. 563-569, 2004.
- LANGLEY, R. G. B.; KRUEGER, G. G.; GRIFFITHS, C. E. M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. **Ann Rheum Dis**, v. 64, p. 18-23, 2005.
- LARKO, O. Problem sites: scalp, palm and sole and nail. **Dermatol Clin**, v. 13, n. 4, p. 771-776, 1995.
- LAUHARANTA, J. Photochemotherapy. **Clin Dermatol**, v. 15, p. 769-780, 1997.
- LAW, M. G. *et al.* Modeling hepatitis C virus incidence, prevalence, and long-term sequelae in Australia. **Int J Epidemiol**, v. 32, p. 717-724, 2003.
- LEBHWOHL, M. *et al.* Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 39, p. 464-475, 1998.
- LEBHWOHL, M. *et al.* Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 50, n. 3, p. 416-430, 2004.
- LEIGH, I. M. *et al.* Keratins (K16 and K17) as markers of keratinocyte hyperproliferation in psoriasis in vivo and in vitro. **Br J Dermatol**, v. 133, p. 501-511, 1995.
- LEONARDI, C. L. *et al.* Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. **N Engl J Med**, v. 349, p. 2014-2022, 2003.
- LEUNG, D. Y. M. *et al.* Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. **J Clin Invest**, v. 96, p. 2106-2112, 1995.
- LEWIS, H. M. *et al.* Restricted T-cell receptor V $\beta$  gene usage in the skin of patients with guttate and chronic plaque psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 129, p. 514-520, 1993.
- LOMHOLT, G. Psoriasis. Prevalence, spontaneous course and genetics. A Census study in the prevalence of skin disease in the Faroe Island. **GEC Gad**, Copenhagen, 1963.
- MAJEWSKI, S. *et al.* Papilloma virus and autoimmunity in psoriasis. **Immunol Today**, v. 20, p. 475-476, 1999.
- MAJEWSKI, S.; JABLONSKA, S. Possible involvement of epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses in the immunopathogenesis of psoriasis: a proposed hypothesis. **Exp Dermatol**, v. 12, p. 721-728, 2003.
- MARCELLIN, P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. **J Hepatol**, v. 31, p. 9-16, 1999.
- MEHLIS, S. L.; GORDON, K. B. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. **J Am Acad Dermatol**, v. 49, p. S44-S50, 2003.

MENSSEN, A. *et al.* Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with *psoriasis vulgaris*. **J Immunol**, v. 166, p. 4078-4083, 1995.

MILLER, R. A. W. The Koebner phenomenon. **Int J Dermatol**, v. 21, p. 192-197, 1982.

MOBACKEN, H. *et al.* Incidence of liver disease in chronic lichen planus of the mouth. **Acta Derm Venereol (Stockh)**, v. 64, p. 70-73, 1984.

MONACELLI, M. Koebner reaction in psoriasis. In: FARBER, E. M.; COX, A. J. (eds). **Psoriasis proceedings of the International Symposium**. Stanford University Press, Stanford, 1971. p. 99-104.

MONK, B. Lichen planus and the liver. **J Am Acad Dermatol**, v. 12, p. 122-123, 1985.

MORISON, W. L. *et al.* Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. **Arch Dermatol**, v. 134, p. 595-598, 1998.

MUELLER, W.; HERMANN, B. Cyclosporine A for psoriasis. **N Engl J Med**, p. 301-555, 1979.

NAGPAL, S. *et al.* Tazarotene-induced gene 1 (tlg1), a novel retinoic acid receptor-responsive gene in skin. **J Invest Dermatol**, v. 1066, p. 269-274, 1996.

NAGPAL, S.; LU, J.; BOEHM, M. F. Vitamin D analogs: mechanism of action and therapeutic application. **Curr Med Chem**, v. 8, p. 1661-1679, 2001.

NATIONAL PSORIASIS FOUNDATION. **Psoriasis Foudantion's 2001 Benchmark Survey**. Disponível em: [www.psoriasis.org/facts/psa](http://www.psoriasis.org/facts/psa). Acesso em: 09/12/2003.

NICOLAS, J. F. *et al.* CD4 antibody treatment of severe psoriasis. **Lancet**, v. 338, p. 321, 1996.

NORDMANN, Y.; PUY, H.; DEYBACH, J. C. Les porphyries hepaticues. **Rev Med Interne**, v. 20, p. 333-340, 1999.

NOVARTIS. Neoral<sup>®</sup> soft gelatin capsules (cyclosporine capsules, USP) modified; Neoral<sup>®</sup> oral solution (cyclosporine oral solution, USP) modified. **Prescribing information**, 2002.

OHSHIMA, S. *et al.* Iatrogenic GB virus C/hepatitis G virus infection in an area endemic for hepatitis C virus. **J Hosp Infect**, v. 44, p. 179-185, 2000.

ORTONNE, J. P. *et al.* Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitrol for the treatment of *psoriasis vulgaris*: a randomized double-blind trial. **Dermatology**, v. 209, p. 308-313, 2004.



- PALITSCH, K. D. *et al.* Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 11, p. 1215-1220, 1999.
- PAUL, C. F. *et al.* Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. **J Invest Dermatol**, v. 120, p. 211-216, 2003.
- PAWLOTSKY, J. M.; DHUMEAUX, D.; BAGOT, M. Hepatitis C virus in dermatology: A review. **Arch Dermatol**, n. 131, p. 1185-1193, 1995.
- PERZ, J. F. *et al.* **Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection**. 42. ed. Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Boston, MA, USA. 2004.
- PETERS, P. B.; WEISSMAN, F. G.; GILL, M. A. Pathophysiology and treatment of psoriasis. **Am J Health Syst Pharm**, v. 57, p. 645-659, 2000.
- PHILIPPS, P. E.; DOUGHERTY, R. M. Hepatitis c virus and mixed cryoglobulinemia. **Clin Exp Rheumatol**, v. 9, p. 551-555, 1991.
- PICKER, L. I. *et al.* ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. **Nature**, v. 349, p. 796-799, 1991.
- PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL WORKSHOP ON EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEPATITIS C INFECTION. **Medicine and the Community**, p. 1-32, 1996.
- PUGLIA, P. M. K. **Porfíria aguda intermitente**: estudo clínico de 37 casos. 2001. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. USP. São Paulo.
- PURO, V. *et al.* Occupational hepatitis C virus infection in Italian health care workers. **Am J Public Health**, v. 85, p. 1272-1275, 1995.
- RAPP, S. R. *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. **J Am Acad Dermatol**, v. 41, p. 401-407, 1999.
- RAPTIVA [package insert]. **South San Francisco**. California: Genentech Inc, 2004.
- RAYCHAUDHURI, S. P.; FARBER, E. M. The prevalence of psoriasis in the world. **JEADV**, v. 15, p. 16-17, 2001.
- REA, J.; NEWHOUSE, N.; HALIL, T. Skin disease in Lamberth: a community study of prevalence in use of medical care. **Br J Prev Soc Med**, v. 30, p. 107-114, 1976.
- REBORA, A. Lichen planus and the liver. **Int J Dermatol**, v. 31, p. 392-395, 1992.
- REBORA, A.; RONGIOLETTI, F. Lichen planus and chronic active hepatitis. **Acta Derm Venereol (Stockh)**, v. 64, p. 52-56, 1984a.

REBORA, A.; RONGIOLETTI, F. Lichen planus and chronic active hepatitis. **J Am Acad Dermatol**, v. 10, p. 840-841, 1984b.

RIMBAUD, P. *et al.* Anti-IgG activity on peripheral blood lymphocytes in psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 108, p. 373, 1973.

ROBERT, C.; KUPPER, T. S. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. **N Engl J Med**, v. 341, p. 1817-1828, 1999.

ROCA, B. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 22, n. 8, p. 467-470, 2004.

RUSSEL, J. J.; SCHULTES, L. M.; KUBAN, D. J. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. **N Engl J Med**, v.4, p. 59-68, 1974.

SAMPAIO, S. A. P. RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, cap. 21, p. 218-223, 1998.

SAMPAIO, S. A. P. RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, cap. 17, p. 170-179, 1998.

SANTANDER, C. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and liver damage in patients with lichen planus (LP). **Hepatology**, v. 20, p. 238A, 1994.

SCHLEYER, V.; LANDTHALER, M.; SZEIMIES, R. M. Novel pharmacological approaches in the treatment of psoriasis. **JEADV**, v. 19, p. 1-20, 2005.

SCHWABER, M. J.; ZLOTOGORSKI, A. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection. **Int J Dermatol**, v. 36, n. 4, p. 251-254, 1997.

SEIGNALET, J. *et al.* HLA antigens and some immunological parameters in psoriasis. **Tissue Antigens**, v. 4, p. 59-68, 1974.

SÈNE, D.; LIMAL, N.; CACOUB, P. Hepatitis C virus-associated extra-hepatic manifestations: a review. **Metabolic Brain Dis**, v. 19, n. 3/4, p. 357-381, 2004.

SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet**, v. 5, p. 558-567, 2005.

SIMMONDS, P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. **J Hepatol**, v. 31, p. 54-60, 1999.

SPULS, P. I. *et al.* A systematic review of treatments for severe psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 137, p. 943-949, 1997.

STERN, R. S. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. **J Am Acad Dermatol**, v. 44, p. 755-761, 2001.

STEWART, D. G, LEWIS, H. M. Vitamin D analogues and psoriasis. **J Clin Pharm Ther**, v. 21, p. 143-148, 1996.

STUDNIBERG, H. M.; WELLER, P. PUVA, UVB, psoriasis, and non melanoma skin cancer. **J Am Acad Dermatol**, v. 29, p. 1013-1022, 1993.

SWANBECK, G. *et al.* Age at onset and different types of psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 133, p. 768-773, 1995.

TAGLIONE, E. *et al.* Hepatitis C virus infection: prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. **J Reumatol**, v. 26, n. 2, p. 370-372, 1999.

THEEUWES, M.; MORHENN, V. Athletic instability in the mitosis model and the inheritance of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 32, p. 44-52, 1995.

TRAUPE, H. *et al.* *Psoriasis vulgaris*, fetal growth, and genomic imprinting. **Am J Med Genet**, v. 42, p. 649-654, 1992.

TROWSDALE, J.; CAMPBELL, R. D. Complexity in the major histocompatibility complex. **Eur J Immunogenet**, v. 19, p. 45-55, 1992.

TSONSOUNIS, C.; CHENG, C. Biological therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis. **Formulary**, v. 40, p. 184-199, 2005.

VAN SCOTT, E. J.; EKEL, T. M. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 88, p. 373, 1963.

WALKER, C. M. Hepatitis C virus. In: AHMED, R.; CHEN, I. (eds). **Persistent viral infections**. Chichester: Wiley. 1999. p. 93-115.

WEINSTEIN, G. D.; MCCULLOUGH, J. L.; ROSS, P. A. Cell kinetic basis for pathophysiology of psoriasis. **J Invest Dermatol**, v. 85, p. 579-583, 1985.

WEINSTEIN, G. D.; WHITE, G. M.; An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. **J Am Acad Dermatol**, v. 28, p. 454-459, 1993.

WEISS, G.; SHEMER, A.; TRAU, H. The Köebner phenomenon: review of the literature. **JEADV**, v. 16, p. 241-248, 2002.

WHO. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. **J Viral Hepatol**, v. 6, p. 35-47, 1999.

WHO. World Health Organization. **Hepatitis C**. WHO/CDS/CSR/LYO/2003.? Hepatitis C. 2003.

WHO. World Health Organization. In: **Weekly epidemiological record**, 74. 1999. p. 421-428.

WILLAN, R. On cutaneous disease. London: 1801. In: SHELLY, W. B.; CRISSEY, J. T. (eds) **Classics in clinical dermatology**. Springfield: Charles C. Thomas, 1953.

WONG, J. B. *et al.* Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. **Am J Public Health**, v. 90, p. 1562-1569, 2000.

WORONOFF, D. L. Die peripheren veränderungen der haut um die effloreszenzen der *psoriasis vulgares* und *syphilis corymbosa*. In: VAN DE KERKHOFF. **Textbook of psoriasis**. 1. ed. Oxford: Blackwell Science, 1999. p. 5.

XIA, G. L. *et al.* Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population: results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China. **Int Hepatol Comm**, v. 5, p. 62-73, 1992.

YAMAMOTO, T.; KATAYAMA, I.; NISHIOKA, K. Psoriasis and hepatitis C virus. **Acta Derm Venereol**, v. 75, p. 482-483, 1995.

YAMAUCHI, O. S. *et al.* Current systemic therapies for psoriasis, where are we now? **J Am Acad Dermatol**, v. 49 (suppl), p. 566-577, 2003.

YEN, T.; KEEFFE, E. B.; AHMED, A. The epidemiology of hepatitis C virus infection. **J Clin Gastroenterol**, v. 36, n. 1, p. 47-53, 2003.

ZAKIN, D.; BOYER, T. **Hepatology: a textbook of liver disease**. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders. 1996.

ZOU, S.; TEPPER, M.; EL-SAADANY, S. Prediction of hepatitis C burden in Canada. **Can J Gastroenterol**, v. 14, p. 575-580, 2000.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)