



Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
Centro de Ciências Exatas e da Natureza | Universidade Federal da Paraíba
Cidade Universitária - João Pessoa - PB - Brasil - CEP 58059-900
Telefone: (83) 3216 7407 - Fax: (83) 3216 7787 - e-mail: pgbcm@dbm.ufpb.br



KHARLA NAYARA ABRANTES DE ALMEIDA

**ESTUDO CLÍNICO, HISTOPATOLÓGICO E IMUNOHISTOQUÍMICO DE LESÕES
CUTÂNEAS DE PACIENTES NÃO-CAUCASIANOS PORTADORES DE
PSORÍASE VULGAR E GUTATA DO ESTADO DA PARAÍBA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR**

JOÃO PESSOA - PB

2021



Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
Centro de Ciências Exatas e da Natureza | Universidade Federal da Paraíba
Cidade Universitária - João Pessoa - PB - Brasil - CEP 58059-900
Telefone: (83) 3216 7407 - Fax: (83) 3216 7787 - e-mail: pgbcm@dbm.ufpb.br



KHARLA NAYARA ABRANTES DE ALMEIDA

**ESTUDO CLÍNICO, HISTOPATOLÓGICO E IMUNOHISTOQUÍMICO DE LESÕES
CUTÂNEAS DE PACIENTES NÃO-CAUCASIANOS PORTADORES DE
PSORÍASE VULGAR E GUTATA DO ESTADO DA PARAÍBA**

Dissertação de Mestrado apresentado
ao Programa de Pós-Graduação em
Biologia Celular e Molecular da
Universidade Federal da Paraíba
como parte dos requisitos para
obtenção do título de **MESTRE EM
BIOLOGIA CELULAR E
MOLECULAR.**

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Roberto Bezerra dos Santos

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Esther Bastos Palitot

JOÃO PESSOA - PB

2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A447e Almeida, Kharla Nayara Abrantes de.
Estudo clínico, histopatológico e imunohistoquímico
de
lesões cutâneas de pacientes não-caucasianos portadores
de psoríase vulgar e gutata do estado da Paraíba /
Kharla Nayara Abrantes de Almeida. - João Pessoa, 2021.
83 f. : il.

Orientação: Cláudio Roberto Bezerra dos Santos.
Coorientação: Esther Bastos Palitot.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Psoríase. 2. Manifestação clínica. 3.
Histopatologia. 4. Macrofágos. I. Santos, Cláudio
Roberto Bezerra dos. II. Palitot, Esther Bastos. III.
Título.

UFPB/BC

CDU 616.517(043)



Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
Centro de Ciências Exatas e da Natureza | Universidade Federal da Paraíba
Cidade Universitária - João Pessoa - PB - Brasil - CEP 58059-900
Telefone: (83) 3216 7407 - Fax: (83) 3216 7787 - e-mail: pgbcm@dbm.ufpb.br



KHARLA NAYARA ABRANTES DE ALMEIDA

Dissertação de Mestrado avaliada em 30 / 09 / 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Cláudio Roberto Bezerra dos Santos
DFP/CCS/UFPB
Orientador/Presidente

Prof. Dr. Adriano Francisco Alves
DBC/ICB/UnB
Examinador Externo

Prof. Dr. Rafael de Almeida Travassos
PGBCM/CCEN/UFPB
Examinador Interno

Dedico

*À minha mãe, Renilda
e ao meu pai, Mozim
na certeza que hoje sou
vosso orgulho,
por até aqui ter chegado,
lugar que outrora não tiveram
a mesma oportunidade de chegar.*

Chegamos!

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda
pensou sobre aquilo que todo mundo vê”*

(Arthur Schopenhauer)

AGRADECIMENTOS

Um trabalho de pesquisa nunca se faz sozinho. Ao contrário, ele representa o esforço integrado de uma série de pessoas dedicadas e congregadas pelo único interesse, o crescimento pessoal através do crescimento científico e da pesquisa. No momento que estou concluindo esta fase da minha vida é por demais importante para mim deixar aqui expresso de forma afetiva, meu sincero e permanente reconhecimento a todos que permitiram de uma forma ou de outra, a sua realização.

Agradeço primeiramente a Deus por me conceder o dom da vida e por ser sempre minha maior inspiração e fortaleza, nunca me deixando desanimar e renovando minhas forças a cada dia para conquistar os propósitos dEle em minha vida.

Agradeço à minha família, em especial minha amada mãe, Renilda, por sempre me apoiar e acreditar nas minhas escolhas, que desde o início da minha jornada acadêmica depositando em mim uma enorme confiança e me incentivando todos os dias. Saibam que vocês sempre são a minha maior motivação em tudo que faço, portanto esta é mais uma vitória da nossa família. Amo vocês incondicionalmente!

Agradeço ao meu noivo, João Igor pelo apoio emocional e por todo o acolhimento e amor. Seu companheirismo, encorajamento e incentivo para que eu não desistisse e alcançasse meus objetivos, foi essencial para alcançar essa conquista.

Ao meu orientador, o Prof. Cláudio Roberto Bezerra dos Santos, pela orientação, disponibilidade e incentivo conferido nesses últimos anos. Agradeço por sua atenção, paciência e por todos os conselhos nos momentos complicados. Obrigada por acreditar em mim! Levarei todo o aprendizado para as próximas etapas da minha jornada profissional.

A todos os participantes da pesquisa, bem como aos funcionários do Serviço de Referência em Psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), em especial à minha coorientadora Profa. Dra. Esther Bastos Palitot por ter me ajudado com acesso aos prontuários e a intermediação ao Setor de Patologia para coleta dos blocos dos pacientes psoriáticos.

Agradeço ao Prof. Adriano Francisco Alves por todo suporte oferecido para realização do trabalho e pela imensa contribuição à minha pesquisa, tanto na parte experimental, quanto na análise e interpretação dos dados, além de todo o conhecimento compartilhado. Sem o senhor esse trabalho não seria concluído. Obrigada!

À Universidade Federal da Paraíba, ao Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular, ao coordenador Prof. Eleonidas Moura por toda atenção durante o curso de mestrado. A todos os docentes que compartilharam comigo conhecimentos essenciais para minha formação. À Regina Emy, secretária do programa, por todo carinho e empenho em resolver e orientar toda parte burocrática e por toda atenção dedicada.

Aos meus amigos e apoiadores Olívia Costa, Ray Ravilly, Anderson Ramos e Geisi Maria por toda ajuda, incentivo e empenho para que eu conseguisse finalizar esse trabalho. A todos que fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada!

RESUMO

A psoríase (PsO) é uma doença inflamatória crônica imunomediada caracterizada por proliferação de queratinócitos e formação de placas cutâneas. No contexto clínico, esta dermatose pode ter diferentes classificações em decorrência dos tipos de lesões na pele, sendo o tipo vulgar e gutata os mais frequentes. A maioria dos estudos descritos na literatura demonstram diferentes análises sobre o perfil demográfico, aspectos histológicos e imunológicos acerca da PsO, entretanto, há uma grande escassez de dados em indivíduos não caucasianos, particularmente na região Nordeste do Brasil. Este estudo objetivou avaliar o perfil clínico, histológico e imuno-histoquímico de pacientes não caucasianos portadores de doença psoriática atendidos no serviço de referência de diagnóstico e tratamento de psoríase no Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. Nesse estudo, foram descritas as características sociodemográficas a partir dos prontuários dos pacientes e da análise de 31 amostras de tecido de pele obtidos através dos blocos de biópsia de indivíduos portadores de psoríase ou saudáveis de ambos os sexos. Para as análises histológicas foram utilizados diferentes sistemas de coloração tais como H&E, Tricrômico de Masson e Azul de Toluidina. Enquanto para as análises imuno-histoquímicas para macrófagos M1 e M2 foram utilizados anticorpos para Calprotectina e CD163, respectivamente. Os resultados obtidos demonstraram que as amostras psoriáticas apresentaram desorganização na matriz extracelular, apresentando uma maior deposição de colágeno, maior acantose com discreta presença de mastócitos para PsO vulgar e maior número de vasos sanguíneos na PsO gutata. O número de macrófagos M1 foi consideravelmente maior nos tecidos psoriáticos, enquanto para os macrófagos M2 foi observada maior densidade no grupo controle, caracterizado por amostras de indivíduos saudáveis. Os dados obtidos neste estudo corroboram com a literatura vigente, entretanto se faz necessário estudos adicionais para melhor elucidar a contribuição das diferentes populações de macrófagos na fisiopatologia da psoríase e sua possível contribuição para a melhoria do diagnóstico e terapia das diferentes manifestações clínicas da psoríase.

Palavras-chave: Psoríase, manifestação clínica, histopatologia, macrófagos.

ABSTRACT

Psoriasis (PsO) is an immune-mediated chronic inflammatory disease characterized by proliferation of keratinocytes and formation of skin plaques. In the clinical context, this dermatosis can have different classifications due to the types of skin lesions, with the vulgaris and guttate types being the most frequent. Most studies described in the literature demonstrate different studies of the demographic profile, histological and immunological aspects of PsO, however, there is a great lack of data in non-Caucasian individuals, particularly in the Northeast region of Brazil. This study aimed to evaluate the clinical, histological and immunohistochemical profile of non-Caucasian patients with psoriatic disease treated at the reference service for diagnosis and treatment of psoriasis at the Department of Dermatology, University Hospital Lauro Wanderley, Federal University of Paraíba, João Pessoa. In this study, the sociodemographic characteristics were described based on the patients' medical records and the analysis of 31 samples of skin tissue obtained through the biopsy blocks of individuals with psoriasis or healthy individuals of both genders. For histological analysis, different staining systems such as H&E, Masson's Trichrome and Toluidine Blue were used. While for the immunohistochemical analysis for macrophages M1 and M2 antibodies to Calprotectin and CD163 were used, respectively. The results showed that the psoriatic samples showed disorganization in the extracellular matrix, with greater collagen deposition, greater acanthosis with a discrete presence of mast cells in PsO vulgaris and a greater number of blood vessels in PsO guttate. The number of M1 macrophages was significantly higher in psoriatic tissues, while M2 macrophages was observed in the control group, processed by samples from healthy individuals. The data obtained in this study corroborates the current literature, however, additional studies are needed to better elucidate the contribution of different macrophage populations in the pathophysiology of psoriasis and their possible contribution to improving the diagnosis and therapy of the different clinical manifestations of psoriasis.

Keywords: Psoriasis, clinical manifestation, histopathology, macrophages.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência mundial da Psoríase.....	19
Figura 2 - Estimativas da prevalência de psoríase na América Latina.	20
Figura 3 - Manifestações Clínicas da Psoríase.....	22
Figura 4 - Mediadores e células-chave envolvidos na imunopatogênese da Psoríase	26
Figura 5 - Visualização histológica da pele normal e pele psoriática.....	32
Figura 6 - Protocolo de tratamento da Psoríase	36
Figura 7 - Dados sociodemográficos de pacientes portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB)	48
Figura 8 - Análise histopatológica de secções de tecidos de pele coradas com coloração H&E de portadores de psoríase ou indivíduos saudáveis.....	50
Figura 9 – Avaliação do comprimento da epiderme de amostras de pele de pacientes portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB).....	51
Figura 10 - Quantificação do número de vasos sanguíneos na derme de amostras de pacientes portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB)	52
Figura 11 - Análise da deposição de colágeno em secções de amostras de pele coradas com Tricrômico de Masson de pacientes portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB)	53
Figura 12 - Análise de deposição de colágeno de secções de tecidos de portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB).	54
Figura 13 - Amostras histológicas coradas com Azul de toluidina.....	55
Figura 14 - Avaliação da presença de macrófagos polarizados para o perfil M1 através da detecção imuno-histoquímica da calprotectina.....	57
Figura 15 - Expressão dos macrófagos polarizados para o perfil M1.....	58
Figura 16 - Avaliação de macrófagos polarizados para o perfil M2 através da detecção imuno-histoquímica do CD163	59
Figura 17 - Expressão do marcador CD163 (M2).....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD – Células dendríticas

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

EMA - Agência Europeia do Medicamento

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HULW – Hospital Universitário Lauro Wanderley

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IFN α - Interferon alpha

IFN β – Interferon beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-23 – Interleucina 23

IL-1 β – Interleucina 1 beta

M1 – Macrófagos M1 (tipo pró inflamatório)

M2 – Macrófagos M2 (tipo anti-inflamatório)

MEC – Matriz Extracelular

MPO – Mieloperoxidase

NETs - Armadilhas extracelulares de neutrófilos

PCR – Proteína C Reativa

PsO – Psoríase

SIA – Sistema imune adaptativo

SII – Sistema imune inato

SM - Síndrome metabólica

TGF - β – Fator Transformador de Crescimento Beta

TNF α – Fator de necrose tumoral alfa

Th –T Helper

VHS – Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Características, etiologia e epidemiologia da psoríase	18
1.2	Formas clínicas da psoríase	21
1.2.1	Psoríase em Placas/Vulgar	21
1.2.2	Psoríase em Gotas/Gutata	23
1.2.3	Psoríase Eritrodérmica	23
1.2.4	Psoríase Pustulosa	23
1.2.5	Artrite Psoriática	24
1.3	Imunopatogênese da psoríase	25
1.3.1	Macrófagos e citocinas inflamatórias na lesão psoriática	28
1.3.2	Marcadores de macrófagos M1 (Calprotectina) e M2 (CD163)	30
1.4	Alterações histológicas	31
1.5	Diagnóstico da Psoríase	33
1.5.1	Diagnóstico clínico e histológico	33
1.6	Tratamento	35
1.7	Justificativa	36
2	OBJETIVOS	38
2.1	Objetivo geral	38
2.2	Objetivos específicos	38
3	MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1	Desenho do estudo	39
3.2	Definição e classificação das variáveis	39
3.3	Critérios e procedimentos para a seleção dos casos	40
3.3.1	Critérios de inclusão dos casos	40
3.3.2	Critérios de exclusão dos casos	40
3.4	Riscos e benefícios	40
3.5	Coleta de dados	41
3.6	Obtenção da Amostra	41
3.7	Tamanho da amostra	41
3.8	Aspectos éticos	42
3.9	Análise histológica	42
3.9.1	Coloração Hematoxilina Eosina (H&E)	42
3.9.2	Coloração de Tricrômico de Masson	43
3.9.3	Coloração Azul de Toluidina	43

3.10	Análise Imuno-histoquímica	43
3.10.1	Técnica para detecção de calprotectina e CD163	43
3.11	Análise morfométrica.....	45
3.12	Fotomicrografias e análises histológicas	45
3.13	Análise estatística	45
4	RESULTADOS	47
4.1	Classificação e apresentação dos pacientes psoriáticos	47
4.2	Análises histológicas e morfométricas.....	49
4.2.1	Avaliação da epiderme por meio da coloração H&E.....	49
4.2.2	Análise de deposição de colágeno em amostras de pele de indivíduos saudáveis ou portadores de PsO.....	52
4.2.3	Investigação da presença de mastócitos	54
4.3	Análises imuno-histoquímicas	55
5	DISCUSSÃO	61
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
	ANEXOS.....	84

1 INTRODUÇÃO

1.1 Características, etiologia e epidemiologia da psoríase

A Psoríase (PsO) é um distúrbio inflamatório cutâneo, crônico e não transmissível de ocorrência mundial, com alta prevalência na população em geral e com grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes afetados (SAMPOGNA et al., 2012)

É uma doença que acomete regiões corporais como a pele e as unhas, e está envolvida no surgimento de algumas comorbidades físicas, emocionais e sociais. Os portadores de PsO enfrentam uma série de desafios como perda acentuada de produtividade, altas taxas de depressão, exclusão social, discriminação e o estigma. (AUGUSTIN et al., 2015; BOEHNCKE; SCHÖN, 2015). Várias comorbidades podem ser observadas nos portadores desta doença tais como doenças cardiometabólicas, gastrointestinais, obesidade, diabetes, hipertensão arterial, síndrome metabólica, doença inflamatória intestinal e renal, infecções e transtornos de humor psicológicos. Além disso, a artrite psoriática é uma das principais comorbidades associadas à PsO (BAETA et al., 2014; BOEHNCKE et al., 2018).

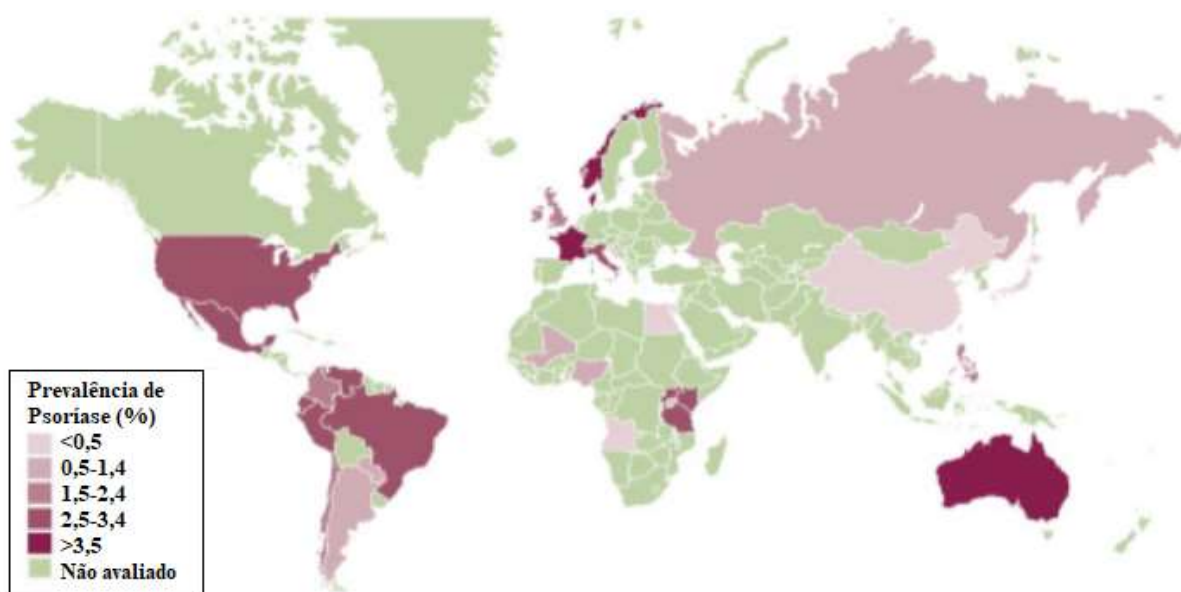
Atualmente, o consenso é de que a doença possui um caráter poligênico, isto é, vários genes associados, além de ser classificada como uma doença imunomediada, dado a participação do eixo inflamatório na fisiopatogênese da PsO, no entanto, existem controvérsias quanto à classificação como doença autoimune, dado que nenhum autoantígeno foi conclusivamente descoberto e relacionado ao desencadeamento da PsO. Adicionalmente, embora a PsO possua numerosos componentes-chave envolvidos em sua fisiopatogênese, incluindo suscetibilidade genética, desencadeantes ambientais em combinação com disrupção da barreira cutânea e disfunção imunológica, a etiologia permanece desconhecida (KUMARI, 2018; GRANATA et al., 2019; PITHADIA et al., 2019).

Em relação à distribuição global, aproximadamente 125 milhões de pessoas são afetadas pela doença, e é possível observar prevalência equivalente entre homens e mulheres de todas as idades. Entretanto, há uma taxa aumentada da manifestação da PsO entre os 18 e 39 anos e entre 50 e 69 anos nas mais variadas etnias. Geralmente, a incidência em adultos varia de 0,51% a 11,43%, dependendo da região geográfica, e, apesar dos poucos estudos relacionados a PsO na infância,

sabe-se que crianças também são afetadas, com incidência estimada de 0% a 1,37% (TOLLEFSON et al., 2010; WHO, 2016; CHAPMAN; EL MIEDANY, 2017; MICHALEK; LORING; JOHN, 2017).

Estudos anteriores mostraram uma correlação relativamente fraca em relação a prevalência da PsO de acordo com a latitude geográfica (Figura 1). A enfermidade ocorre mais comumente nas populações do norte da Europa e menos nas populações da Ásia Oriental. Estudos realizados nos Estados Unidos da América, entre os anos de 2009 e 2010, mostraram que indivíduos com ancestralidade caucasiana possuem uma prevalência da doença de 3,6%, enquanto pessoas com ancestralidade negra, hispânica ou outras apresentaram porcentagens menores de ocorrência, 1,9%, 1,6% e 1,4%, respectivamente (SHAO; ZHANG; WANG, 1987; JACOBSON et al., 2011; DANIELSEN et al., 2013; RACHAKONDA et al., 2014; KUBOTA et al., 2015).

Figura 1 - Prevalência mundial da Psoríase



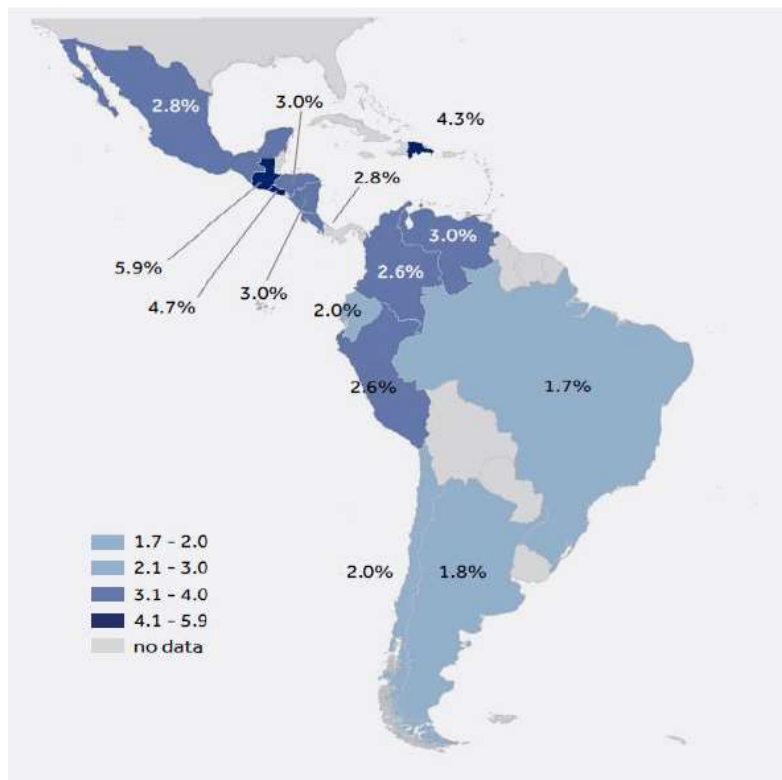
Análise de 22 pesquisas de base populacional encontrou uma correlação positiva fraca entre latitude mais alta e maior prevalência de psoríase. As taxas de prevalência mais baixas foram observadas em índios latino-americanos, nativos americanos e em países africanos e asiáticos, enquanto as taxas mais altas foram relatadas na Europa.

Fonte: Adaptado de CHAPMAN; EL MIEDANY, 2017.

Na América Latina os estudos sobre a prevalência da PsO também são escassos, porém especialistas estimaram uma prevalência regional média em seus países, como mostra a Figura 2. Sabe-se que há uma heterogeneidade racial e étnica muito grande na referida população, o que acaba complicando a realização de estudos

genéticos. Fatos como estes só reforçam a necessidade de uma avaliação adequada da doença psoriática através de mapeamentos epidemiológicos, genéticos e de biomarcadores na América Latina (GPA, 2019; ESPINOZA et al., 2012).

Figura 1 - Estimativas da prevalência de psoríase na América Latina.



Prevalência da Psoríase em Países da América Latina de acordo com dados do Atlas Global de Psoríase, apontando fraca relação de prevalência da doença entre os esses países.
Fonte: Adaptado de GPA, 2020.

No Brasil, existem poucos estudos que levam em conta a prevalência de PsO, no entanto, a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2019) considera que isto segue uma tendência mundial e que aproximadamente 1% da população brasileira é acometido pela enfermidade. Um estudo realizado no Brasil por Romiti e colaboradores (2017), através de pesquisa telefônica randomizada em 117 residências com 8947 habitantes de todas as 26 capitais brasileiras. A PsO foi relatada em 117 residentes (1,31%), sendo 59 (50,4%) do sexo masculino e com idade média de 52 anos. O referido estudo concluiu que a prevalência média de PsO nas regiões geográficas do Brasil variou entre 0,92 e 1,88%, observando-se discrepâncias entre estas regiões e faixas etárias, as quais foram associadas à composição étnica, ao clima e à disponibilidade de serviços dermatológicos.

1.2 Formas clínicas da psoríase

1.2.1 Psoríase em Placas/Vulgar

As lesões mais típicas e que caracterizam a PsO clássica, consistem em lesões infiltradas, bem delimitadas, resultantes de uma única lesão que aumenta de diâmetro, ou formadas pela confluência de várias lesões menores. A coloração das lesões é de rosa a salmão, recobertas por escamas frouxamente aderentes que, normalmente, apresentam coloração branco-prateada. As lesões apresentam distribuição bilateral relativamente simétrica nas faces de extensão dos membros (YAMAGUCHI et al., 2018).

A PsO vulgar (Figura 3A), manifestação mais comum, afeta entre 58% e 97% dos indivíduos, com sintomas que são compartilhados por todos os fenótipos como a coceira, ardor e dor. As localizações mais frequentes são o couro cabeludo, os cotovelos, tronco, região lombossacral, joelhos, sulco interglúteo e em áreas de trauma e cicatrizes (fenômeno de Koebner). A gravidade das placas é quantificada por dois principais sistemas de pontuação; área da PsO e índice de gravidade (PASI) presentes no Anexo I, que permite quantificar a extensão da doença como uma medida de área e intensidade (SCHAEFER et al., 2011; KUBOTA et al., 2015; GREB et al., 2016; SILVA et al., 2018).

Figura 3 – Manifestações Clínicas da PsO



Manifestações Clínicas da Psoríase. (A) psoríase vulgar é o tipo mais comum de psoríase e é caracterizada por áreas bem definidas de placas eritematosas e endurecidas com escamas prateadas sobrepostas; os joelhos, cotovelos, couro cabeludo e tronco são as áreas da pele mais comumente afetadas. (B) couro cabeludo acometido por lesões do tipo vulgar. (C) A psoríase gutata, o segundo tipo mais comum de psoríase, é caracterizada por pequenas pápulas em forma de gotas, geralmente começa na infância ou na idade adulta jovem e pode ser desencadeada por uma infecção estreptocócica. (D) A psoríase eritrodérmica é uma forma grave de psoríase que pode ser fatal. Causa eritema disseminado em pelo menos 90% do corpo, o que pode causar coceira e dor intensas, afeta cerca de 3% dos indivíduos com psoríase e geralmente ocorre em pacientes com psoríase vulgar instável. (E) psoríase pustulosa é caracterizada por pústulas estéreis em uma base eritematosa. É observada principalmente em adultos, geralmente se apresenta nas palmas das mãos e nas plantas dos pés. (F) artrite psoriásica é uma forma de artrite que afeta pessoas que possuem psoríase.

Fonte: Adaptado de Greb et al., 2016.

1.2.1.1 Psoríase do Couro Cabeludo

O couro cabeludo é frequentemente acometido e as lesões em geral são formadas por placas bem delimitadas, mas com a cronicidade do quadro, há uma evolução para placas confluentes e descamação intensa. Uma característica forte da PsO do couro cabeludo (Figura 3B) é que as lesões podem ultrapassar a linha de inserção do cabelo, mas a pele da face normalmente é poupada. Itens com a presença de placa bem definida e presença de lesões além da linha de inserção dos cabelos auxiliam no diagnóstico diferencial com a dermatite seborreica. (VIEIRA, 2018).

1.2.2 Psoríase em Gotas/Gutata

A PsO em gotas (Figura 3C) afeta entre 0,6% e 20% dos acometidos, e se caracteriza por numerosas lesões pequenas cujo diâmetro varia de 0,5 a 1,5 cm, pouco descamativas e que surgem de modo eruptivo, principalmente no tronco e extremidades proximais dos membros. Possui incidência expressiva em crianças e adultos jovens, podendo estar associada a infecção estreptocócica do trato respiratório superior e sintomas cutâneos anteriores (OWEN et al., 2000; ALSHAMI, 2010; CEMELI CANO, Mercedes; BELTRÁN GARCÍA, 2019).

1.2.3 Psoríase Eritrodérmica

A PsO eritrodérmica (Figura 3D) é a forma mais grave da doença e pode ser fatal. Ocorre em 0,4% a 7% dos casos, sendo caracterizada pela substituição da lesão típica por eritema generalizado e descamação fina acometendo mais de 75% da superfície corporal com relatos de pruridos e pode levar a quadros de hipotermia, hipoalbuminemia e insuficiência cardíaca de alto débito (KUBOTA et al., 2015; GREB et al., 2016).

O início pode ser evolução gradual como evolução de lesões em placas múltiplas em paciente com tratamentos inadequados, ou evoluir de forma aguda, como consequência de retirada de corticosteroides utilizados, erradamente, por via sistêmica. O quadro clínico de PsO eritrodérmica é de diagnóstico diferencial mais difícil, o que pode ser sugerido pela história clínica de lesões em placa (PsO vulgar) precedendo o quadro de eritrodermia, além eritema intenso, esfoliações difusas, alopecia, alterações ungueais e manifestações sistêmicas como artrite, aumento dos níveis de ácido úrico, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). (CARRASQUILLO et al., 2020).

O diagnóstico diferencial da PsO eritrodérmica se faz com outras doenças que podem acarretar eritrodermia como: pitíriase rubro pilar, farmacodermias, eczemas crônicos e síndrome de Sézary (HEINRICH et al., 2019).

1.2.4 A Psoríase Pustulosa

Localizada de palmas das mãos e plantas dos pés, corresponde à presença de pústulas estéreis acompanhadas de máculas puntiformes de cor marrom formadas

em locais de reabsorção de pústulas mais antigas (Figura 3E), e geralmente acomete 1,1% a 12% dos indivíduos com a doença. As lesões palmoplantares costumam ser a única localização desse tipo de PsO, mas alguns pacientes apresentam lesões clássicas em outras localizações (KUBOTA et al., 2015; TWELVES et al., 2019).

1.2.5 Artrite Psoriática

Artrite psoriática (Figura 3F) é uma artrite inflamatória de apresentação clínica polimórfica associada à PsO, classificada entre as artropatias espongiloides soronegativas (espondilite anquilosante, artrite associada à doença inflamatória intestinal e doença de Reiter) que se caracterizam por ausência de fator reumatoide, e prevalência do antígeno HLA-B27. O indivíduo passa a apresentar danos articulares potencialmente graves e irreversíveis. A doença afeta articulações periféricas, ênteses, sinóvia, tendões e esqueleto axial. Dessa forma, artrite, dactilite e doença axial podem ocorrer, com envolvimento cutâneo e ungueal. A artrite psoriática, assim como a PsO, se distribui igualmente entre os sexos, podendo ocorrer em qualquer faixa etária, com um pico de incidência dos 40-50 anos de idade (GLADMAN et al., 2005; GOLDENSTEIN-SCHAINBERG; RANZA, 2012; COATES et al., 2013; VIEIRA, 2018).

Estima-se que a prevalência de artrite psoriática varie entre 0,02% e 0,25% na população geral, e o percentual de pacientes com PsO que irão apresentar artrite psoriática ao longo da vida gira em torno de 6% a 42%. As lesões cutâneas ocorrem por volta dos 15 aos 35 anos, e o quadro articular pode ter início cerca de duas décadas após, com picos de incidência entre 40 e 50 anos. A doença de pele precede a artrite psoriática na maioria dos casos (aproximadamente 75-80%). A artrite pode preceder as lesões de pele, ocorrendo em cerca de 15% dos casos e a sua concomitância em 10% dos pacientes, levando até 20 anos para seu surgimento (ARMSTRONG; SCHUPP; BEBO, 2012; FICCO; CITERA; COCCO, 2014; RITCHLIN; COLBERT; GLADMAN, 2017).

Níveis aumentados de proteína C reativa (PCR), uma proteína de fase aguda que quantifica inflamação sistêmica, e de interleucina (IL)-6 são associados a maiores taxas de incidência de artrite psoriática nos portadores de PsO. O acometimento do couro cabeludo, região perianal, unhas e doença extensa são fatores de risco para o desenvolvimento da enfermidade. Além disso, lesões cutâneas graves de PsO são

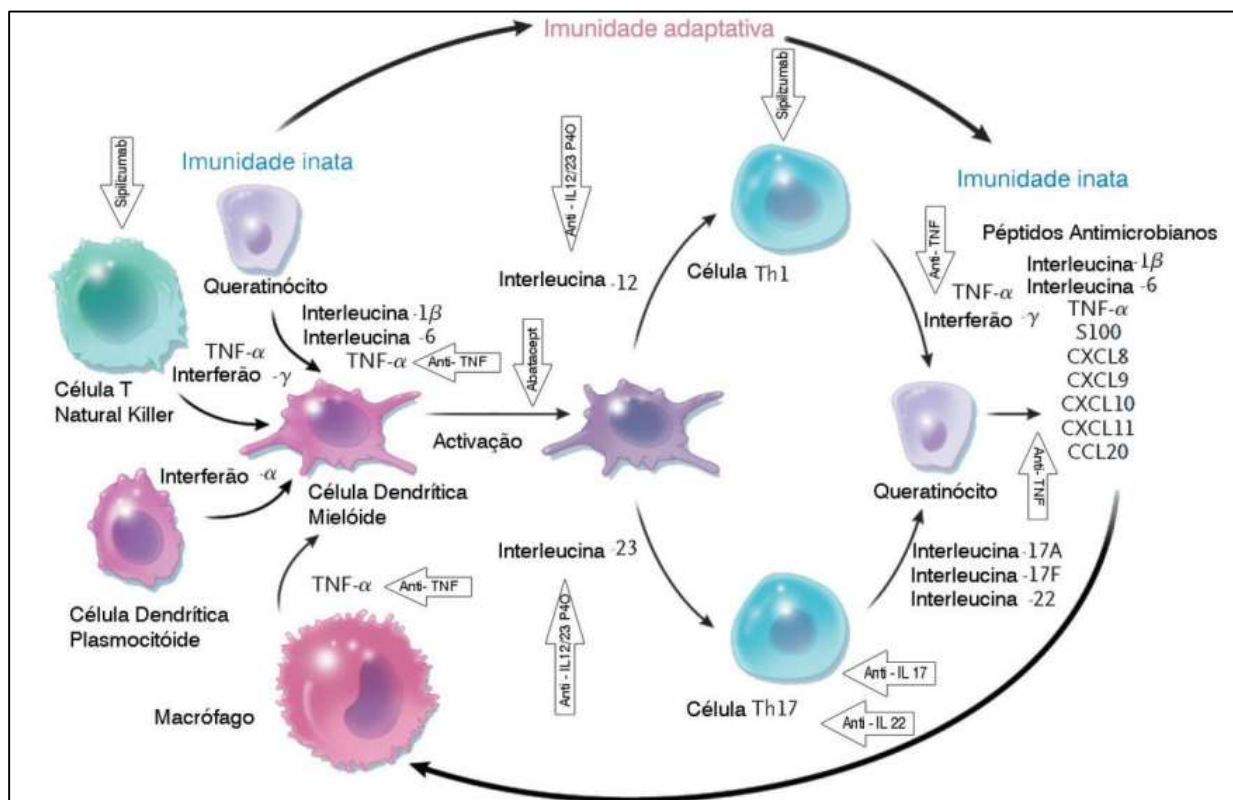
mais fortemente associadas a artrite psoriática do que lesões leves a moderadas. A doença, por si, pode causar destruição óssea e articular e deformidade em 40 a 60% dos pacientes, somados a prejuízos funcionais, diminuição da qualidade de vida, desajuste psicossocial e aumento do risco de morte, quando comparado com a população geral (HAROON et al., 2013; RITCHLIN; COLBERT; GLADMAN, 2017).

1.3 Imunopatogênese da psoríase

A imunopatogênese da psoríase (Figura 4) pode ser dividida em duas fases, em que uma delas leva a indução da enfermidade com a iniciação da resposta inflamatória e a outra leva à manutenção dessa resposta, fazendo com que a doença se estabeleça. Atualmente, sabe-se que a fase de iniciação da PsO pode ocorrer quando fatores ambientais específicos como, traumas na pele, radiação, infecções, uso de algumas medicações, entre outras, levam ao estresse, injúria ou morte de queratinócitos (LANDE, 2007; NESTLE et al., 2009).

Todo esse processo é dinâmico e envolve alterações em componentes da resposta imune inata (queratinócitos, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células endoteliais) e adquirida (linfócitos T). As células do sistema imune inato, quando ativadas produzem fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, que atuam sobre as células do sistema imune adquirido (SIA) e vice-versa (SANCHEZ, 2010).

Figura 2 - Mediadores e células-chave envolvidos na imunopatogênese da Psoríase



As células imunes inatas produzem citocinas essenciais como TNF-α, IFN-α, IFN-γ, IL-1β e IL-6) que ativam as células dendríticas mielóides. As células dendríticas ativadas apresentam antígenos e secretam mediadores como a IL-12 e a IL-23, levando à diferenciação das células T auxiliares tipo 17 e tipo 1 (Th17 e Th1). As células T, por sua vez, secretam mediadores (por exemplo, IL-17A, IL-17F e IL-22) que ativam queratinócitos e induzem a produção de peptídeos antimicrobianos (por exemplo, catelicidina LL-37 e β-defensinas), citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β e IL-6), quimiocinas (CXCL8 a CXCL11 e CCL20) e proteínas S100. Esses mediadores solúveis realimentam o ciclo da doença pró-inflamatória e dão forma ao infiltrado inflamatório.

Fonte: Adaptado de Puig et al. (2009)

Em indivíduos geneticamente suscetíveis, as células do sistema imune inato quando ativadas por moléculas específicas, liberam citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), IL-1β, IL-6 e Interferons do tipo I (IFN-α e β). Essas citocinas atuam ativando as células, sendo estas as responsáveis por fazerem a comunicação entre sistema imune inato e adaptativo na PsO, já que, após sua ativação, migram para os linfonodos regionais para induzir a ativação e promover a diferenciação dos linfócitos T *naives*. Quando as CD entram em contato com os linfócitos T *naives*, secretam citocinas como TNF-α, IL-12 e IL-23 que induzem a diferenciação desses linfócitos, que, uma vez ativados, diferenciam-se, preferencialmente em LTCD4+ tipo1 (LTh1; produtores de INF-γ, TNF-α e IL-2), tipo 17 (LTh17; produtores de IL-17, TNF-α, IL-6; IL-22) e LTCD8+ tipo 1 (LTc1; produtores de TNF-α, INF-γ, perforinas e granzima B) (COIMBRA et al., 2012; KHANDPUR; BHARI, 2013).

A partir dessa fase de ativação, inicia-se a cooperação fornecida pelo sistema imune adaptativo. Os linfócitos efetores diferenciados migram para a pele, onde promovem a liberação de citocinas de perfil Th1 que liberam TNF- α e IFN- γ e as de perfil Th17 liberando principalmente IL-17A, IL-6, IL-22 além de TNF- α . A presença dessas citocinas no local da lesão induz a produção de moléculas vasodilatadoras e moléculas de adesão em células endoteliais, além de promover o recrutamento e ativação de mais células do sistema imune inato e adaptativo para o local da inflamação, como neutrófilos, monócitos, células dendríticas plasmocitóides e mielóides, linfócitos TCD4 e CD8. Concomitantemente, essas citocinas liberadas também induzem a neovascularização (angiogênese), hiperproliferação e ativação dos queratinócitos. Estes, por sua vez, mantêm a cascata de inflamação sempre ativa, através da liberação de mais citocinas inflamatórias e fatores quimiotáticos para mais células do sistema imune inato e adaptativo (GANGULY et al., 2009; NESTLE et al., 2009; COIMBRA et al., 2012; RONHOLT; IVERSEN, 2017).

Dessa forma, a participação do eixo imune inato e adaptativo são de extrema importância para o desenvolvimento da PsO, uma vez que a doença é caracterizada pelo predomínio de células T (CD8+, Th1, células T autorreativas, Th17 e Th22) e as DCs dérmicas. As citocinas IL-12 e IL-23 liberadas pelas DCs dérmicas promovem respostas Th1, Th17 e Th22. Essas células T auxiliares estimulam a hiperproliferação epidérmica e alteram a diferenciação epidérmica levando à diminuição do apoptose. O papel das células T CD4+ na psoríase foi demonstrado de forma convincente pela transferência de transplantes de pele humana para camundongos SCID imunodeficientes, seguido pela injeção de células T CD4+ autólogas de pacientes com lesão psoriática resultou no desenvolvimento de PsO. Células Th1 que produzem altos níveis de IFN- γ e TNF- α são importantes efetoras no desencadeamento da PsO (PICCIAN et al., 2019; SCHÖN et al., 2019; GAFFEN et al., 2014).

A IL-17A é considerada a citocina chave no processo inflamatório da PsO, pois tem influência direta na ativação e hiperproliferação dos queratinócitos (MATOS et al., 2017). Há uma diminuição na expressão desta citocina *in situ* quando as terapias biológicas são usadas para tratar a psoríase moderada a grave e, embora os produtos das células Th17 sejam modulados rapidamente durante o curso do tratamento com a terapia biológica, os produtos das células Th1 e Th2 são modulados em uma fase posterior, meses após a doença ter melhorado significativamente. Da mesma forma,

os inibidores de IL-12 e IL-23 impedem que células Th1 e Th17 secretem suas citocinas, diminuindo a produção de IFN- γ e IL-17A, respectivamente (GOODERHAM et al., 2015; AMBROSI et al., 2012).

Outras características que podem ser observadas são o aumento da presença de células Th17 circulantes e células Th22, níveis séricos elevados de citocinas Th17 (IL-17A, IL-22, IL-20 e IL-8), Th1 (IFN- γ , IL-12 e IL-18), e outras citocinas inflamatórias, como por exemplo o TNF- α , fibrinogênio e PCR, que foram positivamente correlacionados com a gravidade da doença (BREMBILLA et al., 2017). Em suma, a compreensão das vias imunes associadas a fisiopatogênese da PsO é crucial para o entendimento da biologia da PsO, pois permitirá alcançar potenciais alvos para intervenções terapêuticas, bem como auxiliará no diagnóstico, identificação de fatores de susceptibilidade e no entendimento dos mecanismos moleculares associados as lesões na PsO.

1.3.1 Macrófagos e citocinas inflamatórias na lesão psoriática

Durante a progressão da psoríase, o papel das células T na patogênese da doença é indiscutível e de grande importância, porém, outras populações celulares atuam nesse processo e influenciam na progressão da PsO em diferentes vias celulares e moleculares. As características histológicas da PsO incluem principalmente diferenciação anormal de queratinócitos, infiltração de células imunes e angiogênese intensa. Evidências relatam que o recrutamento e ativação dos macrófagos na pele psoriática é um evento chave no desenvolvimento e manutenção da doença (COIMBRA et al., 2012; MALISSEN; TAMOUTOUNOUR; HENRI, 2014; DENG et al., 2019).

A infiltração de macrófagos na junção epidérmica é uma característica bem conhecida da PsO. Além de realizarem a apresentação de antígenos para os linfócitos, os macrófagos liberam uma série de mediadores pró-inflamatórios, incluindo IL-1 β , TNF- α e IL-6, durante a progressão da PsO. A IL-1 β liberada pelos macrófagos pode promover a secreção de IL-17 pelas células Th17. A IL-6, por sua vez, auxilia os linfócitos T na resposta inflamatória, enquanto o TNF- α é identificado como um ativador da síntese de IL-23 em células dendríticas, que, juntas, agravam a progressão da PsO. Dessa forma, a inibição específica das funções dos macrófagos envolvidos

na patogênese da doença é altamente desejável, focado no retardo do processo inflamatório crônico (NICKOLOFF; QIN; NESTLE, 2007; DENG et al, 2019).

Um estudo mostrou que a regulação negativa de CD18, uma proteína da cadeia beta da integrina que é codificada pelo gene ITGB2 em humanos, também conhecida como beta-2 integrina, em camundongos cria espontaneamente uma pele cronicamente inflamada, semelhante à PsO humana, que contém um grande número de macrófagos liberadores de TNF- α e outras citocinas inflamatórias. Curiosamente, quando os macrófagos foram depletados, a pele mostrou uma melhora significativa na inflamação. A pele inflamada continha grandes quantidades de macrófagos e a inflamação foi relatada como independente de células T. Macrófagos também foram identificados como uma fonte importante da citocina pró-inflamatória MCP-1 enquanto os macrófagos CD163⁺ maduros mostraram reagir a produtos químicos de tatuagem em pacientes propensos à PsO, potencialmente contribuindo para o início de um surto psoriático, que é o aparecimento de lesões após um período inerte. (WANG et al, 2019).

Os macrófagos demonstram plasticidade significativa e são capazes de modificar seu fenótipo e função em resposta ao microambiente circundante. É sabido que a polarização de macrófagos apresenta uma ampla heterogeneidade e está envolvida na remodelação e patogênese dos tecidos. O estudo de Hou e colaboradores (2018), demonstrou que os monócitos/macrófagos tratados em IL-23 produzem seletivamente IL-17A, IL-22 e IFN- γ e exibem um perfil de expressão gênica de linhagem distinto em nítido contraste com os subconjuntos de macrófagos do perfil M1, resultado da ativação clássica e obtida pelo estímulo e sendo considerado o tipo pró-inflamatório e macrófagos do perfil M2, associada a programas anti-inflamatórias, promovendo significativamente a gravidade da patogênese da dermatite em um modelo semelhante à PsO em camundongos (HOU et al., 2018; LIN et al, 2018).

As interações exatas entre macrófagos clássicos e alternativos nas lesões psoriáticas não são completamente claras. Ainda não sabe se essas células atuam na PsO para aumentar a resposta inflamatória ou para limitar as reações imunológicas locais, entretanto, Sica e colaboradores (2015) avaliaram os níveis dessas células e observaram que há uma elevação de macrófagos dérmicos no tecido lesionado quando em comparação com ao controle.

Diferentes macrófagos polarizados desempenham sua função através da secreção de uma variedade de mediadores inflamatórios, isto é, citocinas,

quimiocinas, fatores de transcrição (FUNES et al., 2018). Esses mediadores, por sua vez, participam ativamente da polarização dos macrófagos. Com base nos fenótipos de macrófagos, os mediadores de macrófagos são classificados em duas categorias, a saber, mediadores derivados de M1 e mediadores derivados de M2. (BARROS et al., 2013). A ativação de M1 contribui para a produção de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-23, quimiocinas (MCP-1, CCL2-4, CXCL8-11 e GM-CSF), óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ROS). Na presença de ativação de M2, no entanto, os seguintes mediadores são marcadamente regulados, envolvendo citocinas anti-inflamatórias, como TGF- β , IL-4 e IL-13, quimiocinas e fatores proangiogênicos [fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), VEGF-C, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento de fibroblastos básico 2 (FGF-2)]. Como resultado, todos esses mediadores inflamatórios medeiam ainda mais o processo fisiológico ou patológico e encorajam uma mudança normal ou mórbida (BISWAS et al., 2012; PENG et al., 2020).

1.3.2 Marcadores de macrófagos M1 (Calprotectina) e M2 (CD163)

Além de todas essas células especializadas supracitadas, outra vertente que vem sendo estudada é a de biomarcadores para monócitos/macrófagos, tais como Calprotectina e CD163.

A calprotectina (L1) é um heterocomplexo ligante do cálcio, formado por duas proteínas diferentes (S100A8 e S100A9) e pertencente à família S100 (ODIN et al., 1987). É liberada por células imunes, principalmente neutrófilos e macrófagos, em resposta a processos inflamatórios, logo, sua expressão pode ser um indicativo de condições patológicas e ajudar nessa identificação (STRIZ; TREBICHAUSKY, 2004; JERKIC et al., 2018; HOLMANNOVA et al., 2020). Além disso, Striz e colaboradores (2004) confirmaram a presença de calprotectina também em queratinócitos, a principal célula aumentada na PsO. Por sua vez, Quian e colaboradores (2018) também apresentaram níveis elevados de calprotectina em locais de inflamação no líquido extracelular de pacientes com Artrite Psoriática.

O antígeno L1 mielomonocítico resistente à formalina foi previamente proposto como um marcador para macrófagos reativos e certos monócitos, identificando uma subpopulação específica de macrófagos, os classicamente ativados (M1) e pró-

inflamatórios (BJERKE et al., 1993; DISKIN et al., 2020). Atualmente, é possível utilizar a calprotectina (L1) como marcador de macrófagos, auxiliando na identificação de uma subpopulação “classicamente ativada” na psoríase (Zong et al., 2019).

O CD163 foi identificado como um receptor expresso exclusivamente em monócitos e macrófagos, pertencente à superfamília, rica em cisteína, do receptor sequestrador do grupo B (SRCR), que também inclui CD5 e CD6, expressos principalmente em linfócitos B e T (VAN DEN HEUVEL et al., 1999). Macrófagos humanos estimulados com IL-10 mostraram uma alta expressão de CD163, sugerindo relação de sua expressão com um subtipo de macrófago anti-inflamatório (BARROS et al., 2013; PRENG et al., 2020).

Com base em estudos *in vitro*, foi sugerido que CD163 pode ser um marcador M2. Em estudos com tecidos humanos, por exemplo, em pesquisas sobre câncer, consideram células CD163⁺ identificadas por imuno-histoquímica, como macrófagos M2 (SICA et al., 2012; EDIN et al., 2012).

Macrófagos em estado estacionário na pele são todos CD163⁺, talvez em antecipação de seu papel esperado como fagócitos de tecido e células apresentadoras de antígeno. À medida que se desenvolvem no ambiente inflamatório Th1 da PsO, caracterizado por abundante IFN- γ , essa subpopulação adquire novos marcadores e propriedades, mas mantém seus marcadores de superfície originais. Portanto, pode ser mais útil considerar a função dos macrófagos pelos produtos que eles produzem, em vez de marcadores de superfície (FUENTES-DUCULAN et al., 2010; SINDRILARU et al., 2011; KOMOHARA et al., 2006).

De todo modo, os estudos com tais biomarcadores são recentes e ainda escassos no âmbito da PsO e seus subtipos, isso reflete diretamente na necessidade de mais pesquisas para compor o cenário científico.

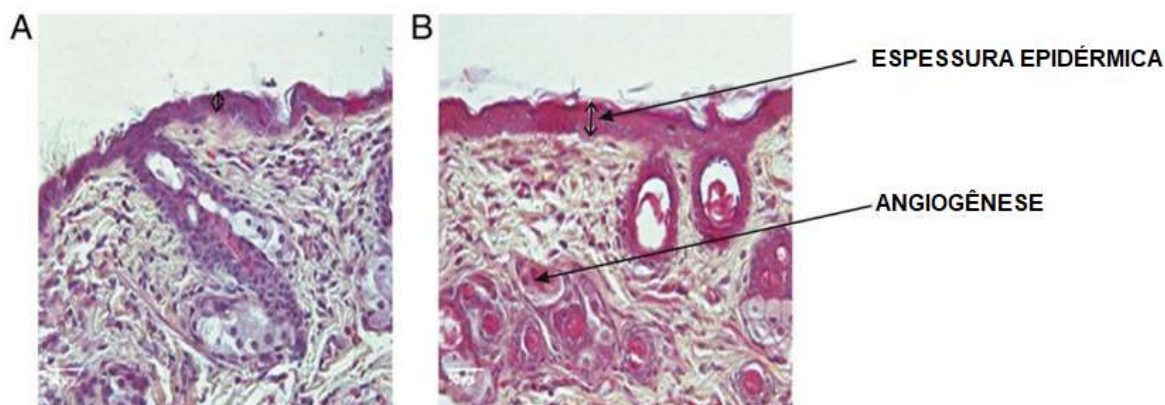
1.4 Alterações histológicas

Estudo das alterações histológicas são fontes de pesquisas fundamentais para o entendimento da fisiopatologia da PsO. Nela, o ciclo germinativo epidérmico está comprometido, com aumento das células em proliferação e encurtamento bem marcado do tempo de reposição celular na epiderme da lesão psoriática (SPEECKAERT et al., 2016).

Na epiderme normal, a célula basal se divide uma vez a cada 13 dias e permanece a maior parte do tempo na fase G1 do ciclo celular. A maturação e o destacamento de um novo queratinócito na pele normal demora de 26 a 28 dias. Diferentemente, na placa psoriática, o ciclo celular de um queratinócito é encurtado para um dia e meio e a maturação e fase de destacamento para quatro dias. O encurtamento no tempo de maturação está associado a um distúrbio na fase final da diferenciação do queratinócito (ALBANESI et al, 2018).

As alterações histopatológicas na placa de PsO são bem características e afetam todas as camadas da pele (Figura 5). As primeiras alterações observadas na pele psoriática são vasodilatação e infiltrado perivascular, que invade a epiderme e provoca o surgimento de pequenas espongiões, cuja caracterização consiste na formação de inchaço na camada espinhosa ou camada basal da pele. Além disso, não é raro haver neutrófilos presentes no infiltrado (PRADHAN et al., 2013).

Figura 3 - Visualização histológica da pele normal e pele psoriática.



A - Pele normal, com espessura da epiderme normal; B - Pele psoriática, com espessura da epiderme aumentada e angiogênese local.

Fonte: Adaptado de Pradhan et al., 2013.

Em relação à camada basal, ocorre aumento de mitoses de queratinócitos. Já na epiderme ocorre a paraqueratose, caracterizada pela maturação anormal das células epiteliais, onde ocorre a retenção de núcleos na camada córnea bem como o formato celular mais redondo ou poligonal nessa camada (ROMITI et al. 2009; DOS SANTOS DANTAS; QUEIROZ; CANGIANI, 2019).

O epitélio com psoríase apresenta o desaparecimento da camada granulosa, processo denominado agranulose, e também nele ocorre a acantose, caracterizada pelo espessamento epidérmico e a presença de agrupamentos de neutrófilos na

camada córnea, formando os denominados “microabscessos de Munro” (SOUZA et al., 2016; DOS SANTOS DANTAS; QUEIROZ; CANGIANI, 2019).

Os principais sinais da PsO são alterações profundas do compartimento epidérmico com aumento da espessura epidérmica, hiperkeratose e diferenciação alterada dos queratinócitos, bem como alterações dérmicas caracterizadas por neoangiogênese e um infiltrado inflamatório composto por granulócitos, células NK, CD, macrófagos e linfócitos T (SPEECKAERT et al., 2016).

Para a identificação dessas alterações histológicas, existem marcadores que são vistos aumentados nas lesões psoriáticas, como por exemplo, a expressão de proteínas corneodesmosina, que normalmente se encontra na camada córnea e está significativamente aumentada na lesão, podendo ser detectada na camada espinhosa. Outros são específicos para a camada granulosa na pele, como involucrina e transglutaminase, que são expressos na camada espinhosa da lesão psoriática, enquanto outros marcadores, como filagrina, estão ausentes ou podem ser encontrados nas escamas paraceratóticas, resultando em redução ou ausência da camada granulosa na lesão de psoríase (ALLEN et al., 2001; SABAT et al., 2007).

1.5 Diagnóstico da Psoríase

1.5.1 Diagnóstico clínico e histológico

O diagnóstico baseia-se na observação de características como bordas externas bem delimitadas ou um halo esbranquiçado, escamas espessas e prateadas, inflamação e presença de pontos de sangramento após raspagem são características que auxiliam no diagnóstico histopatológico. Rotineiramente, nas manifestações mais graves, agudas ou nas formas menos comuns da doença, há necessidade de biópsia e análise histopatológica para confirmação final do diagnóstico (RODRIGUES; TEIXEIRA, 2011; MACHADO et al., 2019).

A lesão clássica da PsO, seja uma única pápula ou uma extensa placa, apresenta características marcantes, como o eritema, escamação (esbranquiçada ou prateada) e prurido. O eritema normalmente possui uma coloração vermelho claro ou rosa intenso, e quando acomete membros inferiores, pode apresentar o tom violáceo. Além disso, o eritema é mais intenso quando a escamação é diminuída ou está ausente, como em áreas de dobra como as axilas. Os indivíduos que possuem um

tom de pele mais escuro apresentam um eritema menos vivo, porém ainda perceptível (SAMPAIO; RIVITTI, 2007; ARORA et al., 2019).

A lesão da PsO é elevada em relação a superfície da pele, devido a acantose e a presença de escamas, fazendo com que ela se torne espessa. Uma porcentagem dos doentes apresenta prurido e liquenificação secundária, porém a lesão psoriática possui outras características, como a uniformidade, definição, sinal de vela (revela a estratificação das escamas), sinal de Auspitz (pequenos pontos de sangramento quando a escama é removida). Esses sinais estão ausentes na PsO invertida, pustulosa e na maioria dos casos da forma eritrodérmica. Nas placas psoriáticas, podem ser identificadas uma zona clara perilesional, denominada halo de Woronoff (GRIFFITHS et al., 2005).

Já o diagnóstico histológico leva em consideração todas as alterações apresentadas, porém, somente a presença das pústulas espongiformes de Kogoj e os microabscessos de Munro permitem o diagnóstico histopatológico preciso de PsO, uma vez que algumas outras doenças apresentam aspecto psoriasiforme, como a dermatite seborreica, a pitíriase rubro pilar e a micose fungóide em seu estágio inicial pré-micose fungóide em placa (ARORA et al., 2019).

Uma das desvantagens da biópsia está na especificidade restrita apenas no local da lesão analisada. Isso significa que um paciente com diferentes tipos de lesões em locais diferentes terá que realizar várias biópsias, sendo desgastante, invasiva e muitas vezes inviável. Além disso, nos estágios iniciais da doença, as alterações histopatológicas podem ser modestas e os resultados são inconclusivos. Adicionalmente, a biópsia da pele não é útil para o monitoramento dinâmico das alterações da pele durante o tratamento, pois não é possível avaliar a mesma área ao longo do tempo (PAL et al., 2018).

Uma variedade de doenças de pele pode apresentar características semelhantes a PsO, como as áreas avermelhadas que escamam, classificando-as como doenças eritemato-escamosas, o que torna mais difícil o alcance do diagnóstico da PsO. Doenças como as dermatites seborreicas e de contato, eczemas, sífilis secundária, micoses, intoxicações e líquen simples crônico, devem ser consideradas no momento do diagnóstico, visando evitar um erro na investigação, que pode prejudicar o tratamento da doença (RODRIGUES; TEIXEIRA, 2011).

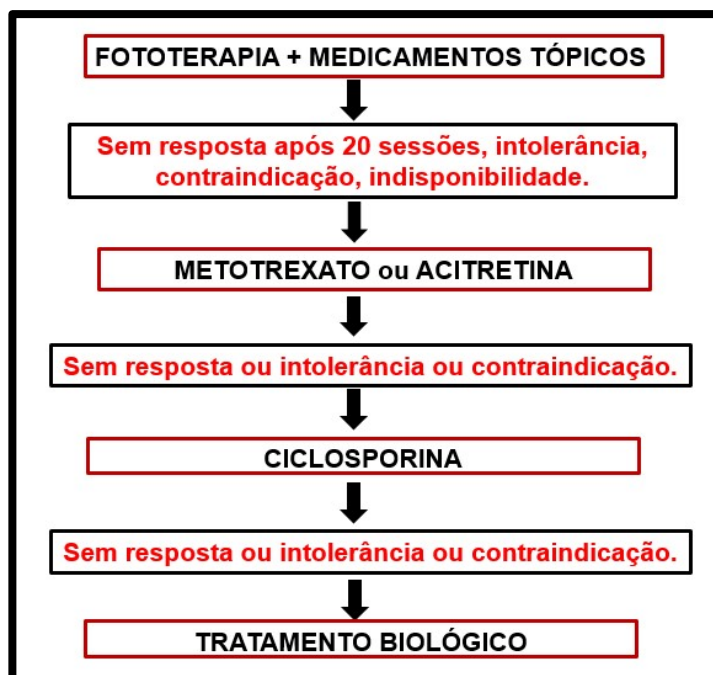
Como exemplos de doenças que podem ser confundidas com a PsO, temos as micoses, que podem ser confundidas com a psoríase ungueal; a forma mais branda

da PsO pode ser confundida com a dermatite seborreica ou caspa; a palmoplanar com alergias ou micoses; a gutata confunde-se com um aparente caso de alergia ou intoxicação (RODRIGUES; TEIXEIRA, 2011). Dessa forma, se faz necessário a busca pelo profissional e diagnóstico adequado, para evitar a diagnose diferenciada e assim prosseguir com o tratamento adequado para a forma específica da PsO.

1.6 Tratamento

Levando em consideração que a PsO é uma doença imunomediada complexa e com etiologia desconhecida, apresentando-se como uma doença inflamatória cutânea crônica, o tratamento tem como objetivo principal alcançar o controle de seus sintomas. A escolha da terapêutica mais adequada irá variar dentre os pacientes, considerando sempre o tipo de PsO, região acometida, idade, comorbidades, gravidade e tempo de aparecimento da doença, risco de eventos adversos, padrão de resposta à terapia que foi utilizada, assim como a adesão do indivíduo acometido ao tratamento proposto, sempre se atentando aos padrões de qualidade dos procedimentos e que estes sejam seguros e eficazes a curto e longo prazo (GODOY et al., 2013; WHO, 2016). Uma curiosidade sobre a Pso é que as lesões espontaneamente ou após vários tratamentos, podem reverter para pele assintomática ou aparentemente saudável, com pouco ou nenhum traço de atividade da doença pré-existente (NICKOLOFF et al., 2004)

Existem variadas estratégias de tratamento da PsO, incluindo a fototerapia, uso de medicamentos tópicos como emolientes e queratolíticos além de terapia sistêmica baseada na administração de anti-inflamatórios esteroidais (corticoides), drogas modificadoras do metabolismo (metotrexato), imunossupressores utilizados como medicação de resgate (ciclosporina) e os agentes biológicos representados por anticorpos monoclonais ou receptores solúveis de mediadores inflamatórios presentes na PsO, como as citocinas TNF-alfa, IL-17 e IL-23. A escolha do tratamento da psoríase segue um “algoritmo” racional, como o representado na Figura 6 (PALLER et al., 2016; KAUSHIK, LEBWOHL, 2019).

Figura 4 - Protocolo de tratamento da Psoríase

“Algoritmo Racional” da escolha da terapia utilizada no tratamento da psoríase. Fototerapia baseia-se pela ação da radiação ultravioleta (UV) aplicada, visando a diminuição das lesões da psoriática. Os medicamentos tópicos atuam como agentes emolientes e queratolíticos são utilizados promovendo o aumento da hidratação e o amolecimento da superfície descamativa e hiperqueratósica das placas psoriáticas, facilitando a remoção das escamas. O metotrexato que atua diminuindo a proliferação dos queratinócitos e também como agente anti-inflamatório diminuindo a quimiotaxia das células polimorfonucleares na epiderme. Ciclosporina que é um imunossupressor e atua inibindo o recrutamento de células T e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Caso não aja resposta, é indicado o tratamento com biológicos, chamados de anticorpos monoclonais, que atuam inibindo mediadores específicos e possuem uma excelente eficácia frente ao quadro inflamatório da Psoríase e também da Artrite Psoriática.

Fonte: Adaptado de SBD, 2012.

1.7 Justificativa

A PsO e suas manifestações clínicas possuem mecanismos fisiopatológicos parcialmente compreendidos. A grande maioria dos dados presentes na literatura sobre o perfil demográfico, clínico, laboratorial, com destaque para análises histopatológicas e seus aspectos imunológicos têm sido descritos majoritariamente em indivíduos caucasianos e, portanto, com características genéticas diferentes da população da América Latina, com destaque para o Brasil, particularmente na região Nordeste do país.

Dessa forma, até o momento, faltam dados sobre a prevalência da doença na população brasileira. Além disso, estudos realizados em populações com heterogeneidade étnica, climática e socioeconômica favorecem a exploração de subgrupos (ROMITI et al., 2017). Adicionalmente, um estudo realizado por Cordeiro

Júnior e colaboradores em 2019 em um hospital universitário da Paraíba, identificou uma população de pacientes com PsO, constituída principalmente por homens adultos de pele parda, sedentários e obesos, ex-fumantes e que não consumiam álcool; além disso, muitos apresentavam algum tipo de comorbidade associada e relataram PsO no histórico familiar.

Estes dados reforçam o quanto é importante compreender as características de portadores de diferentes manifestações clínicas de PsO principalmente aquelas mais prevalentes como os tipos vulgar e gutata no estado da Paraíba, avaliando seus aspectos clínicos, imunológicos, histológicos e imuno-histoquímicos com enfoque nas alterações teciduais como espessura da epiderme, vascularização, alterações na matriz extracelular, presença de neutrófilos e mastócitos e polarização de macrófagos para o perfil (M1) pró-inflamatório e (M2) anti-inflamatório. Considerando a alta taxa de prevalência da doença e o grande impacto que a mesma causa na qualidade de vida dos pacientes, este estudo poderá contribuir para uma melhor compreensão sobre a fisiopatologia da PsO e no direcionamento de ações de promoção e intervenção terapêutica no âmbito da psoríase em uma população não caucasiana.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil clínico, histológico e imunohistoquímico de pacientes não-caucasianos portadores de doença psoriática atendidos no serviço de referência de diagnóstico e tratamento de psoríase no Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

2.2 Objetivos específicos

- Classificar os pacientes de acordo com gênero, idade, sexo, cor da pele, estilo de vida, comorbidades e parentesco com doença psoriática;
- Analisar espessura da epiderme, quantificação de vasos sanguíneos e recrutamento neutrofílico em amostras de pele de indivíduos portadores ou não de PsO;
- Avaliar a matriz extracelular em amostras de pele de indivíduos portadores ou não de PsO;
- Avaliar a presença de mastócitos em amostras de pele de indivíduos portadores ou não de PsO;
- Verificar possíveis alterações na polarização de macrófagos inflamatório e anti-inflamatório (M1/M2) em amostras de pele de indivíduos portadores ou não de PsO.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

A população alvo foi constituída por pacientes portadores de PsO atendidos no serviço de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB). O estudo foi analítico do tipo transversal conhecido como útil para descrever o espectro clínico e laboratorial de uma afecção, estudar os efeitos das variáveis sobre a saúde, e serem convenientes para examinar uma rede de conexões causais. São particularmente aplicáveis à doença multicausal e à dificuldade sobre se decidir quando relação temporal não ocorre. Esta metodologia é considerada simples e, também o primeiro passo em estudos de corte ou de intervenção com menor custo adicional para definir características demográficas, clínicas básicas e laboratoriais dos indivíduos para execução da pesquisa quando comparada a outros estudos analíticos.

- Este estudo incluiu amostras de pele de 31 pacientes de ambos os sexos, com PsO do tipo vulgar e gutata confirmados através de biópsia, com ou sem tratamento tópico e/ou sistêmico. Os dados demográficos foram coletados a partir da análise dos prontuários de cada paciente: gênero, idade, sexo, cor da pele, estilo de vida, comorbidades e parentesco com doença psoriática;

3.2 Definição e classificação das variáveis

As variáveis e suas definições empregadas no estudo estão dispostas no quadro 1.

Quadro 1 - Variáveis e definições utilizados na pesquisa.

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO
Psoríase	Foram considerados com PsO indivíduos que apresentaram diagnóstico clínico emitido por dermatologista e confirmados da biópsia anatomopatológica liberada pelo Patologista.

Faixa Etária	Adultos: maiores de 18 anos.
Sexo	São considerados duas categorias: Masculino e Feminino;
Cor da Pele	Três categorias foram consideradas: a) branca; b) parda; c) negro.

3.3 Critérios e procedimentos para a seleção dos casos

Os casos selecionados são dos pacientes atendidos no serviço de referência de psoríase, diagnosticados como portadores de PsO atendidos e registrados no Ambulatório de Psoríase do HULW/UFPB.

3.3.1 Critérios de inclusão dos casos

Indivíduos atendidos e registrados no Ambulatório de Psoríase, portador de psoríase, registrado em prontuário no Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley e que aceitem participar da pesquisa.

3.3.2 Critérios de exclusão dos casos

Indivíduos atendidos no serviço de Dermatologia, mas que não aceitaram participar da pesquisa e portadores de PsO de 0 a 5 anos de idade.

3.4 Riscos e benefícios

Os riscos da punção do tecido não foram levados em consideração, visto que, todas as amostras de pele foram obtidas de biópsias coletadas de pacientes atendidos no serviço com suspeita de PsO como parâmetro para diagnóstico da doença.

Os benefícios desta pesquisa consistem na descrição das características clínicas e principalmente dos parâmetros histológicos e imuno-histoquímicos. Vale salientar que tais informações são de grande interesse da comunidade científica e

podem contribuir para o melhor entendimento da clínica e tratamento de pacientes acometidos por PsO.

3.5 Coleta de dados

Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados com base na pesquisa em registro clínico-hospitalar dos prontuários dos pacientes atendidos no Serviço de Referência do HULW/UFPB, no período compreendido entre janeiro de 2015 a junho de 2019, tratando-se, portanto, de uma pesquisa documental. Já o estudo anatomopatológico dos tecidos extraídos para biópsia foi realizado logo após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética até o mês de dezembro de 2019.

A análise dos dados demográficos e clínicos foi realizado pela equipe de pesquisa, com auxílio da enfermeira responsável do Serviço, sendo todo este processo supervisionado pela dermatologista, Chefe do Serviço de PsO do HULW/UFPB.

3.6 Obtenção da Amostra

As biópsias foram realizadas pelo médico dermatologista para o diagnóstico da PsO, no Departamento de Patologia do HULW/UFPB, em João Pessoa-PB. As amostras foram coletas de lesões psoriáticas francamente ativas, consideradas lesão alvo. Os 31 blocos histológicos dos pacientes que foram utilizados nesta pesquisa apresentaram lesões do tipo vulgar e gutata.

3.7 Tamanho da amostra

Para obtenção da amostra, foi considerado o número de pacientes com blocos histopatológicos disponíveis no setor de Patologia do Serviço de Psoríase do HULW/UFPB, no período compreendido entre janeiro de 2015 a junho de 2019. O tamanho amostral foi calculado segundo amostragem aleatória simples para estimação de uma proporção populacional, sendo constituído um tamanho amostral de 31 amostras.

3.8 Aspectos éticos

Esta pesquisa envolveu seres humanos e, portanto, obedeceu estritamente às especificações bioéticas contidas na Resolução 466/2012 (Conselho Nacional de Saúde, 1996), respeitando os princípios da *autonomia*, da *não maleficência* e da *beneficência*. Vale mencionar também que todos os dados e informações dos pacientes foram preservados e todos os cuidados para evitar o vazamento de dados foram tomados.

3.9 Análise histológica

3.9.1 Coloração Hematoxilina Eosina (H&E)

Para análise geral da histoarquitetura, as amostras de fragmentos de pele incluídos em parafina foram cortadas em micrótomo na espessura de 4µm, montados em lâminas histológicas e desparafinadas em xilol durante 30 minutos, hidratadas em álcoois em concentrações decrescentes por 25 minutos e lavadas em água corrente por 5 minutos, e após isso, lavadas em água destilada. As lâminas foram inicialmente desparafinadas por imersão no xilol, em um banho duplicado durante 10 minutos, cada imersão. Em seguida, as lâminas foram hidratadas em álcool com concentrações decrescentes até o álcool 70°. Posteriormente, as amostras foram lavadas de forma rápida em água destilada. Então, foram imersas na hematoxilina de Harris por 60 segundos, e mergulhadas rapidamente em água destilada até a observação do tom azul nos cortes. Em seguida, as lâminas foram colocadas no corante eosina, por 5 minutos, desidratadas com álcool a 80, 90 e 95% com duração de 2 minutos, cada imersão. Após isso, as lâminas foram colocadas na estufa por 5 minutos para secagem tornando possível sua imersão no xilol durante 10 minutos, duas vezes, a fim de clarificar o material.

Após coloração, foi realizada a selagem das lâminas para torná-las permanentes. O Entellan® foi colocado sobre o corte e coberto por uma lamínula. Depois, com auxílio de uma pinça, foram retiradas as bolhas entre lâmina e lamínula e comprimida com firmeza sobre o corte para o espalhamento do selante. Após 24 h, foram retirados os excessos do bálsamo para acabamento e finalização do preparo das lâminas (VIEIRA, 2008).

3.9.2 Coloração de Tricrômico de Masson

Para avaliar a matriz extracelular, que permite marcar a deposição de colágeno marcado em azul, as amostras de fragmentos de pele incluídos em parafina foram cortadas em micrótomo na espessura de 4µm, desparafinadas em xilol durante 30 minutos, hidratadas em álcoois em concentrações decrescentes por 25 minutos e lavadas em água corrente por 5 minutos, e após isso, lavadas em água destilada. As amostras então foram tratadas pela hematoxilina de Harris por 1 minuto, lavadas em água destilada por 5 minutos. Seguiu-se agora o tratamento pela solução do Tricrômico de Masson por 12 minutos, com posterior banho em água corrente durante 2 segundos. O término desse protocolo encerrou-se na desidratação utilizando-se solução única de álcool absoluto por 15 minutos, diafanizadas em xilol, e montadas com Entellan.

A separação de cores para mensuração da área de colágeno foi realizada no software ImageJ® e a quantificação de área dos tecidos apresentada em forma de gráfico.

3.9.3 Coloração Azul de Toluidina

Para avaliar a distribuição, localização e presença de mastócitos, as amostras de pele incluídas em parafina foram cortadas em micrótomo na espessura de 4µm, desparafinadas em xilol durante 30 minutos, hidratadas em álcoois em concentrações decrescentes por 25 minutos e lavadas em água corrente por 5 minutos, e após, lavadas em água destilada.

As amostras então foram tratadas pelo azul de toluidina por 1 minuto, sendo depois lavadas em água destilada pelo mesmo tempo. O término desse protocolo encerrou-se na desidratação utilizando-se solução única de álcool absoluto por 15 minutos, diafanizadas em xilol, e montadas com Entellan®.

3.10 Análise Imuno-histoquímica

3.10.1 Técnica para detecção de calprotectina e CD163

A técnica utiliza a reação antígeno-anticorpo para a detecção e caracterização de moléculas em tecidos, compreendendo um conjunto de metodologias em que se

utilizam anticorpos como reagentes específicos capazes de identificar e estabelecer ligação com constituintes teciduais. Esta ligação permite situar e identificar a presença de moléculas específicas em tecidos por intermédio da cor que é associada ao complexo antígeno-anticorpo formado (TORLAKOVIC et al., 2010).

As lâminas contendo cortes parafinados cortados na espessura de 4µm foram desparafinadas em banhos de xilol por 15 minutos cada, hidratadas em soluções de álcoois decrescentes e submetidas a um banho em PBS ("Phosphate Buffer Saline"- pH 7,2, 0,01M) a 10%. Posteriormente fez-se a reativação antigênica com solução Trilogy® em panela pascal, seguido do bloqueio da peroxidase endógena adicionando-se ao banho de PBS o peróxido de hidrogênio (10 volumes diluída a 4% em PBS), por 30 minutos à temperatura ambiente. As lâminas foram cobertas com solução de bloqueio (leite em pó desnatado diluído em PBS - 12g de leite em 200 mL de PBS). Logo após, o anticorpo primário correspondente foi utilizado, como mostra o Quadro 2, em quantidade suficiente para recobrir os fragmentos, sendo as lâminas incubadas overnight em câmara úmida a 4°C. A seguir, adicionou-se o anticorpo secundário biotilado (anticorpo biotilado de cabra anti-coelho e anticamundongo na diluição de 1/100 (DAKO - LSAB 2 System, Peroxidase – K0675), sendo as lâminas novamente incubadas em câmara úmida à temperatura ambiente, com tempo de incubação como mostra o quadro 3. A reação foi revelada utilizando-se solução de Diaminobenzidina (DAB) a 0,024% em PBS acrescida de solução de peróxido de hidrogênio 35 volumes a 0,16% em PBS, por 5 minutos à temperatura ambiente. Posteriormente fez-se a lavagem das lâminas em água corrente e contra coloração com hematoxilina de Harris. As lâminas foram desidratadas em concentrações crescentes de álcoois (70 %, - álcool absoluto), diafanizadas em xilol, e montadas com Entellan®. Os controles negativos foram incluídos em todas as reações apenas omitindo-se os anticorpos primários.

Quadro 2 - Especificação e tempo de reação dos anticorpos utilizados segundo padronização do laboratório de patologia

Anticorpo	Clone	Tipo	Fabricantes	Tempo de incubação no anticorpo secundário
Calprotectina	MAC387	Monoclonal	Bio-Rad	2,0 horas
CD 163	E18684	Monoclonal	Spring	2,0 horas

3.11 Análise morfométrica

Os cortes histológicos corados pelo tricrômico de Masson e os cortes submetidos a todas as reações imuno-histoquímicas foram visualizadas pela objetiva de 40X e digitalizadas 20 imagens aleatórias através do mesmo microscópio e microcâmera, perfazendo uma área total de 281.872 μm^2 de pele analisado em cada tipo de reação histoquímica. As áreas de matriz extracelular e das marcações imuno-histoquímicas foram calculadas através de algoritmos construídos no software KS300. Em cada imagem foram selecionados todos os pixels com tons de azul (tricrômico de Masson) ou marrom (marcação imuno-histoquímica positiva) para a criação de uma imagem binária, processamento digital e cálculo da área em μm^2 .

Para o cálculo do comprimento da epiderme, número de vasos sanguíneos da derme corado pela H&E de cada caso foi visualizado através da objetiva de 40X do microscópio Olympus (Tóquio, Japão) para a digitalização de 20 regiões aleatórias através da microcâmera Q-Color3. Todo o interstício foi excluído da análise utilizando ferramentas do programa. Todos os tipos de pixels foram selecionados para a criação de uma imagem binária e cálculo da área em μm^2 . Utilizando as mesmas imagens, todas as regiões e vasos sanguíneos foram contados interativamente utilizando o mesmo programa.

3.12 Fotomicrografias e análises histológicas

As fotografias digitais foram capturadas pela câmera Moticam 5.0 MP acoplada ao microscópio óptico calibradas em definições específicas conforme a objetiva utilizada: 4x (A.T. 40 x), 10x (A.T. 100 x) ou 40x (A.T. 400x). A análise histológica foi realizada analisando qualitativamente os parâmetros histológicos para em seguida quantificá-los estatisticamente através de score histológico. Além disso, todas as análises histológicas foram realizadas às cegas no intuito de evitar qualquer viés na obtenção dos resultados.

3.13 Análise estatística

Os dados obtidos estão expressos como média $\pm$ erro padrão da média e, foram analisados com o auxílio do programa estatístico GraphPad Prism versão 8.0.

Inicialmente foi realizada uma estatística descritiva dos dados, sendo calculados os valores máximos e mínimos, a amplitude, além da média e o desvio padrão.

Os dados da análise macroscópica foram tabulados e analisados através da análise de variância (ANOVA) seguido pelo teste de Tukey-Kramer, com nível de significância estatística de 5% ($p < 0.05$) para estabelecer as variações encontradas dentre e entre os grupos estudados.

Para cada campo microscópico das duas amostras de pele, foram calculados os valores máximo, mínimo e médio do escore geral de intensidade. A distribuição (normalidade) das variáveis da escala foi avaliada e o teste não paramétrico (Wilcoxon) foi aplicado para testar a diferença entre as duas amostras da pele.

4 RESULTADOS

4.1 Classificação e apresentação dos pacientes psoriáticos

Os dados sociodemográficos obtidos estão organizados na tabela da Figura 7. A maioria dos pacientes apresentaram faixa etária de 40 a 60 anos (18), sem grande diferença entre os sexos em todas as idades analisadas (20 a 40 anos, 40 a 60 anos e acima dos 60 anos). Quanto à variável cor da pele, a maior parte dos dados se concentra em pele parda (22) e apenas uma amostra foi coletada de pele negra. Quanto aos dados do estilo de vida, os dados se mostram variados, 15 pacientes não praticam nenhum tipo de exercício físico, enquanto 5 são praticantes de algum exercício físico. Quanto aos hábitos não-saudáveis, 6 são tabagistas, 4 são ex-fumantes e 4 alcoólatras. Já quanto ao grau de parentesco, a maioria relatou não haver nenhum grau (19), seguido de parentesco com pais e tios (4 cada um), irmãos e primos (2 cada um) e filhos e netos (1 cada), é válido ressaltar que uma pessoa pode possuir mais de um grau parentesco.

Quanto às comorbidades, a maioria relatou queixa (19), das quais constatamos 6 com hipertensão, 5 com diabetes, 5 com depressão, 4 com dislipidemia, 4 com cardiopatia, 1 com vitiligo, 1 com alergia e 1 com outro tipo não especificado. Entretanto é importante associar essas comorbidades relatadas aos hábitos de estilo de vida.

Figura 5 - Dados sociodemográficos de pacientes portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB)

	Idade		
	20 a 40 anos	40 a 60 anos	> 60 anos
Número de indivíduos	9	18	4
SEXO			
Feminino	5	8	2
Masculino	4	10	2
COR DA PELE			
Parda	4	16	2
Branca	4	2	-
Negra	-	-	1
Amarela	1	-	2
ESTILO DE VIDA			
Nenhum	7	8	-
Caminhada	-	1	-
Musculação/Exercício	-	3	1
Tabagista	2	2	2
Ex-Tabagista	-	3	1
Alcoólatra	-	3	1
PARENTESCO			
Não	6	12	1
Pais	-	3	1
Tios	1	3	-
Avós	-	-	-
Filhos	-	-	1
Neto	-	-	1
Irmãos	-	1	1
Sobrinhos	-	-	-
Netos	-	-	-
Primos	2	-	-
COMORBIDADES			
Nenhuma	5	5	2
Alergias	-	-	1
Hipertensão	2	3	1
Diabetes	-	4	1
Cardiopata	1	2	1
Dislipidemia	-	3	1
Depressão	1	4	-
Vitiligo	1	-	-
D. Tireóide	-	-	-
Outras	-	1	-

Dados sociodemográficos obtidos a partir dos prontuários dos pacientes atendidos no Serviço de Referência do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB) e apresentados de acordo com as variáveis.

4.2 Análises histológicas e morfométricas

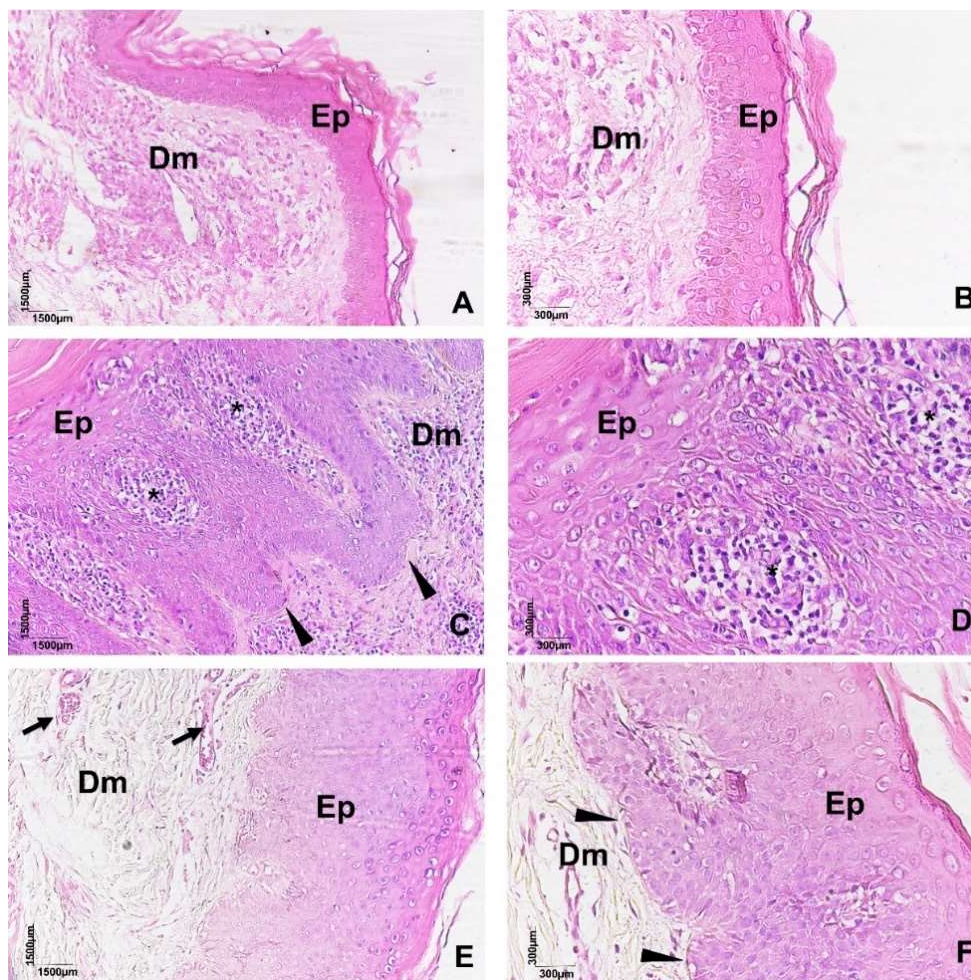
As amostras dos pacientes e grupo controle foram analisadas para descrição do padrão histológicos cujos resultados estão dispostos nas sessões a seguir. Ao todo foram encontradas 29 lesões do tipo vulgar, 2 lesões do tipo gutata e 0 pustulosa. As análises histológicas (H&E, Tricrômico de Masson e Azul de Toluidina) e imuno-histoquímicas foram realizadas para diferentes campos de observação das amostras processadas.

4.2.1 Avaliação da epiderme por meio da coloração H&E

As figuras 8A e 8B mostram aspectos histológicos da epiderme preservada em todas as suas camadas e derme não reativa, indicando ausência de alteração psoriática, em amostras de pele controle (indivíduos saudáveis/ausência de PsO). Enquanto nas demais fotomicrografias (C, D, E e F) ilustram padrão psoriasiforme.

Nas amostras dos pacientes, a coloração permitiu apontar lesão vulgar, com aumento da espessura da epiderme (acantose) de maneira difusa e multifocal, com a presença de agregados de neutrófilos no estrato córneo, sendo representada nas imagens C e D da figura 8, enquanto para a indicação de lesão gutata, observou-se acantose com presença de vasos sanguíneos reativos na derme, sendo representada nas imagens E e F da figura 8.

Figura 8 - Análise histopatológica de secções de tecidos de pele coradas com coloração H&E de portadores de psoríase ou indivíduos saudáveis



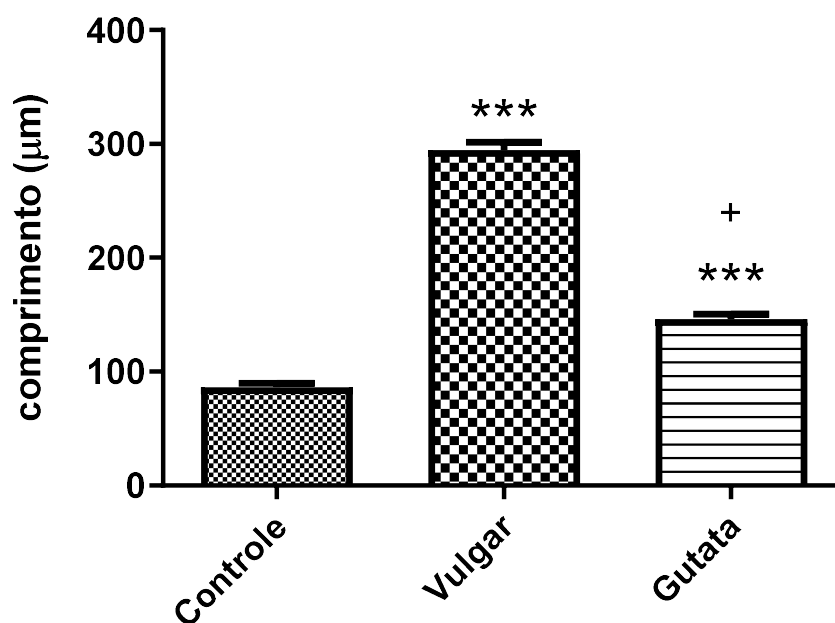
Fotomicrografias de cortes histológicos de pele, corado em hematoxilina e eosina, onde: A e B são amostras controle, mantendo epiderme (Ep) e derme (Dm) sem alterações; C e D indicam lesão psoriática do tipo vulgar com acantose difusa e multifocal (cabeça da seta) e agregados neutrofilicos no estrato córneo (*); E e F indicam lesão psoriática do tipo gutata com acantose (cabeça da seta) e presença de vasos sanguíneos reativos na derme (seta).

Para uma melhor observação quanto à acantose e os números de vasos achados nas amostras com PsO foram feitos dois gráficos dispostos nas figuras 9 e 10, respectivamente, cujas análises estatísticas apontam diferença significativa, com $p < 0,0001$ ($F(2,57) = 425\mu\text{m}$ para acantose e $p < 0,0001$ ($F(2,57) = 109.8\mu\text{m}$) para a quantidade de vasos.

Para a acantose (figura 10), análises posteriores com o Teste de Tukey indicaram diferença entre os grupos vulgar ($p < 0,0001$) e gutata ($p < 0,0001$) em relação ao controle e diferença entre os dois grupos psoriáticos ($p < 0,0001$). Em relação ao número de vasos (figura 11) também foi realizado teste Tukey, cujo resultados indicaram diferença entre os grupos vulgar ($p < 0,0001$) e gutata ($p < 0,0001$) em relação

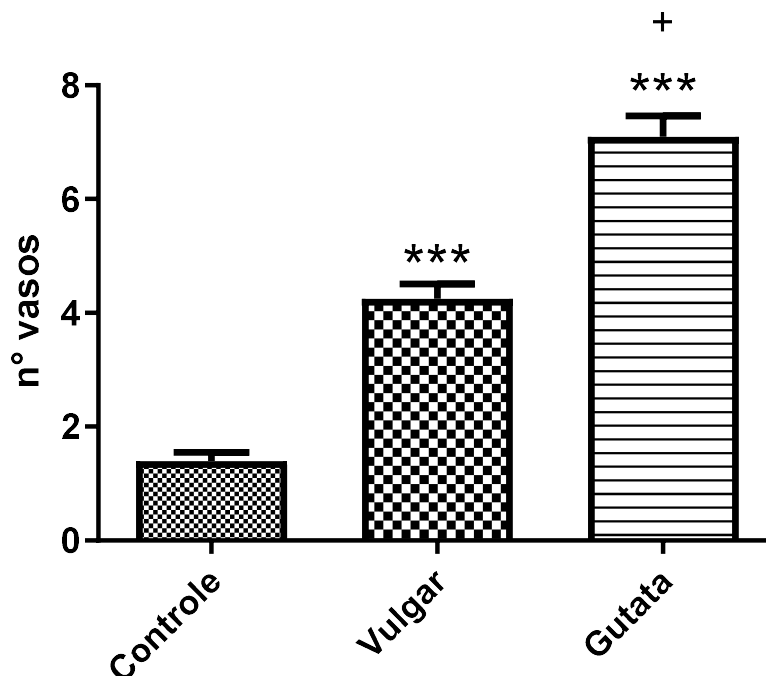
ao controle e diferença entre os dois grupos psoriáticos ($p < 0,0001$). Indicando uma maior neovascularização, que está associada ao infiltrado inflamatório dérmico e contribui para a espessura global das lesões e inflamação.

Figura 6 – Avaliação do comprimento da epiderme de amostras de pele de pacientes portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB)



Análise da espessura da epiderme em relação aos grupos controle, psoríase vulgar e psoríase gutata. Dados analisados por ANOVA uma via. As barras verticais são expressas como média $\pm$ E.P.M com $p < 0,05$. *** $p < 0,0001$ em relação ao controle, + $p < 0,0001$ em relação ao grupo vulgar.

Figura 7 - Quantificação do número de vasos sanguíneos na derme de amostras de pacientes portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB)



Análise da quantidade de vasos em relação aos grupos controle e de psoríase vulgar e gutata. Dados analisados por ANOVA uma via. As barras verticais são expressas como média $\pm$ E.P.M com $p < 0,05$. *** $p < 0,0001$ em relação ao controle, + $p < 0,0001$ em relação ao grupo vulgar.

4.2.2 Análise de deposição de colágeno em amostras de pele de indivíduos saudáveis ou portadores de PsO

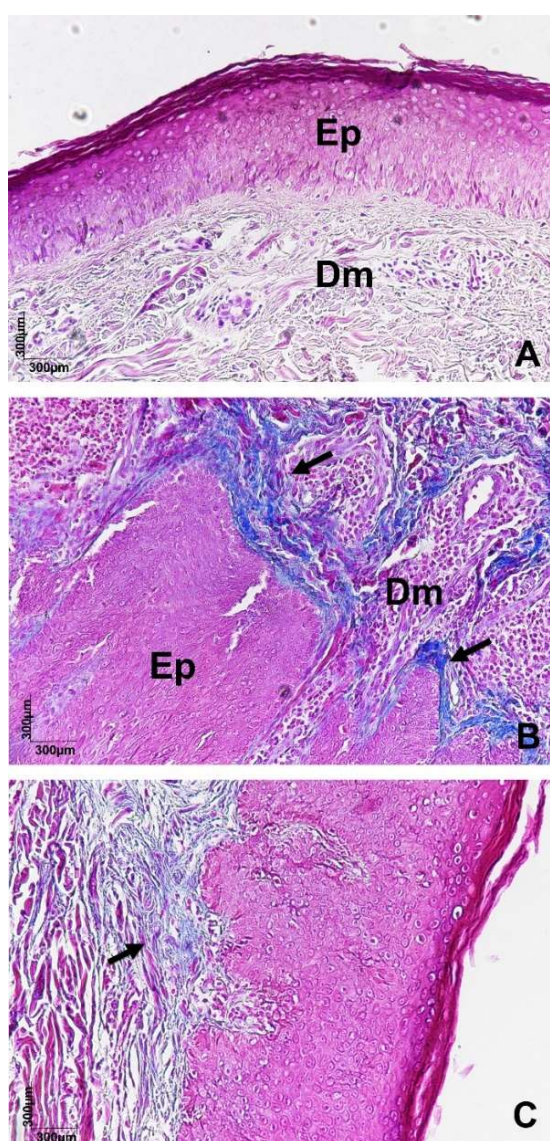
Para avaliar as alterações na matriz extracelular, utilizamos a técnica histológica Tricrômico de Masson, que permite identificar a deposição de colágeno marcado em azul. A separação de cores para mensuração da área de colágeno foi realizada no software ImageJ®, como descrito na metodologia, e a quantificação de área dos tecidos apresentada em forma de gráfico.

Na figura 11A, podemos visualizar uma amostra controle, cujo aspecto histológico evidencia a epiderme preservada em todas as suas camadas e derme não reativa, com integridade da matriz extracelular, não indicando alteração psoriática. Contudo na figura 11B e 11C é possível observar deposição de colágeno, indicando padrões de lesão psoriática.

Nas amostras dos pacientes, a o protocolo histoquímico aplicado indicou lesão

vulgar, com intensa marcação azul, apontando deposição intensa de colágeno, localizada na base da epiderme, além da presença de neutrófilos adjacentes ao depósito de colágeno, como demonstrado na figura 11B. A técnica revelou ainda que nas lesões do tipo gutata, o padrão histoquímico se manteve, entretanto, apresentou-se contido nas bases da epiderme, podendo ser vista na figura 11C, diferentemente do padrão observado na secção de amostras de pacientes com PsO do tipo vulgar.

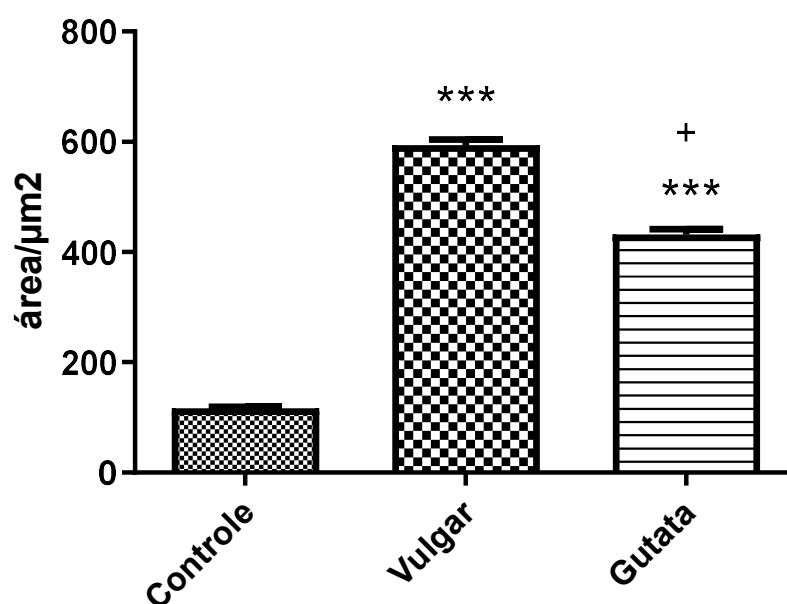
Figura 8 - Análise da deposição de colágeno em secções de amostras de pele coradas com Tricrômico de Masson de pacientes portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB)



Fotomicrografias de cortes histológicos de pele, corado em Tricrômico de Masson, onde: A indica amostra controle, mantendo epiderme (Ep) e derme (Dm) sem alterações e com integridade da matriz extracelular; B indica uma amostra tipo vulgar com intensa marcação azul (seta) na base da epiderme e em volta da mesma, incluindo neutrófilos; C indica uma amostra tipo gutata com padrão histoquímico mantido, mas contido na base da epiderme (seta).

A quantificação das áreas de deposição de colágeno foi ilustrada na figura 12. Análises estatísticas apontaram diferença significativa para este parâmetro, com $p < 0,0001$ ($F(2,57) = 783.8 \mu\text{m}^2$). Análises posteriores do teste de Tukey indicaram diferenças significativas entre os grupos psoriáticos em relação ao controle ($p < 0,0001$) e entre os dois grupos psoriáticos ($p < 0,0001$), indicando maior deposição de colágeno na PsO vulgar.

Figura 9 - Análise de deposição de colágeno de secções de tecidos de portadores de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB)



Análise da área celular por micrometro ao quadrado em relação aos grupos controle e de psoríase vulgar e gutata. Dados analisados por ANOVA uma via. As barras verticais são expressas como média $\pm$ E.P.M com $p < 0,05$. *** $p < 0,0001$ em relação ao controle, + $p < 0,0001$ em relação ao grupo vulgar.

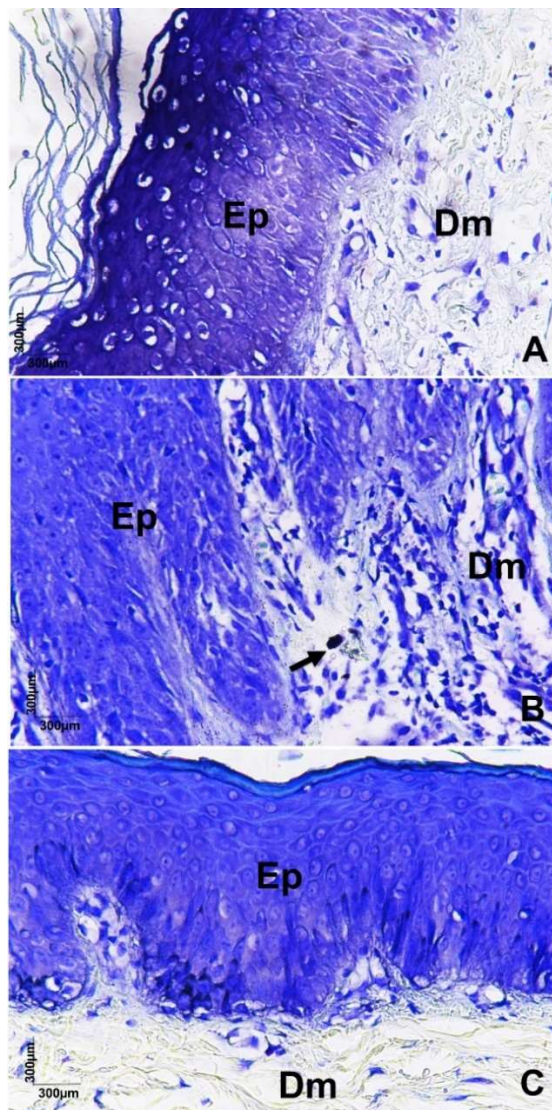
4.2.3 Investigação da presença de mastócitos

Para a observação da presença ou ausência de mastócitos, utilizamos a coloração de azul de toluidina, onde é possível visualizar na figura 13 uma amostra do controle, cujo aspecto histológico demonstra epiderme preservada em todas as suas camadas e derme não reativa, com ausência de mastócitos. Já nas figuras 13B e 13C vemos achados psoriáticos do tipo vulgar e gutata, respectivamente, obtidas pelas análises das amostras coletadas.

A coloração permitiu observar, no tipo vulgar (13B), a presença focal e discreta de mastócitos, diferindo, interessantemente, do tipo gutata (13C), cuja marcação se

manteve semelhante ao grupo controle, ou seja, com ausência de mastócitos.

Figura 10 - Amostras histológicas coradas com Azul de toluidina



Corte histológico de pele, corado em Azul de toluidina, onde: A indica amostra controle, mantendo epiderme (Ep) e derme (Dm) sem alterações e sem mastócitos marcados; B indica amostra do tipo vulgar com presença focal e discreta de mastócitos (seta); C indica amostra do tipo guttata, com marcação semelhante ao grupo controle.

4.3 Análises imuno-histoquímicas

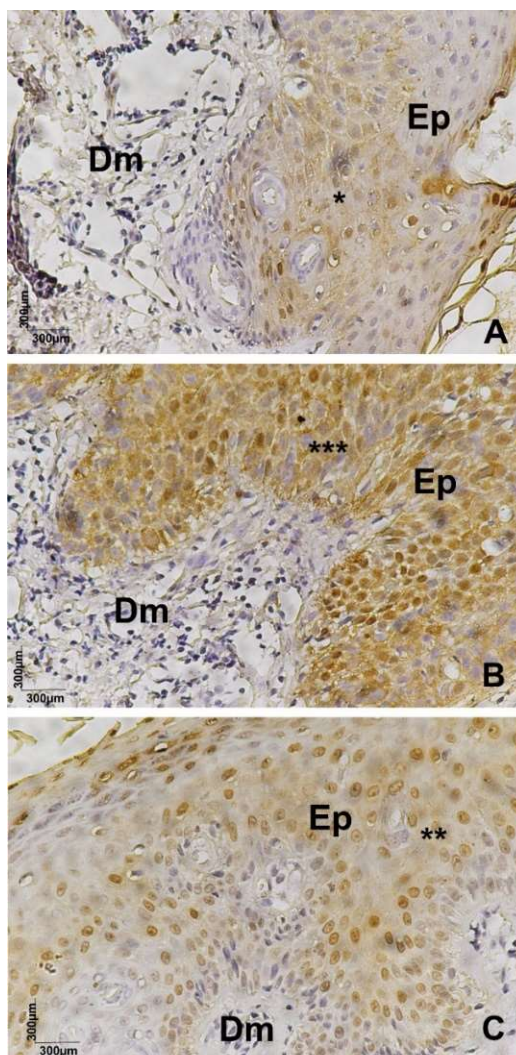
Para as análises imuno-histoquímicas, as secções de tecido foram processadas para marcação das proteínas de superfície celular. A calprotectina (L1), um marcador superior de macrófagos que caracteriza uma subpopulação “classicamente ativada” na PsO atuando como indutores da inflamação denominados

M1 (figura 14). Já o CD163, um marcador de macrófagos ativados pela “via alternativa” relacionados com resposta anti-inflamatória denominados de M2 (Figura 17).

Para a calprotectina (L1), podemos ver na figura 14A uma amostra cujo padrão histológico demonstra epiderme preservada em todas as suas camadas e derme não reativa, bem como uma marcação imuno-histoquímica focal e discreta na epiderme, indicando uma amostra controle. Já nas imagens 14B e 14C, é possível observar achados psoriáticos do tipo vulgar e gutata, respectivamente.

Quanto ao padrão de marcação imuno-histoquímica das amostras psoriáticas, a figura 14B, que indica a psoríase vulgar, a marcação é intensa e multifocal na epiderme e também na derme. Porém, na imagem C, que indica psoríase gutata, a marcação é semelhante ao tipo vulgar, porém, se mostra focal e intensa.

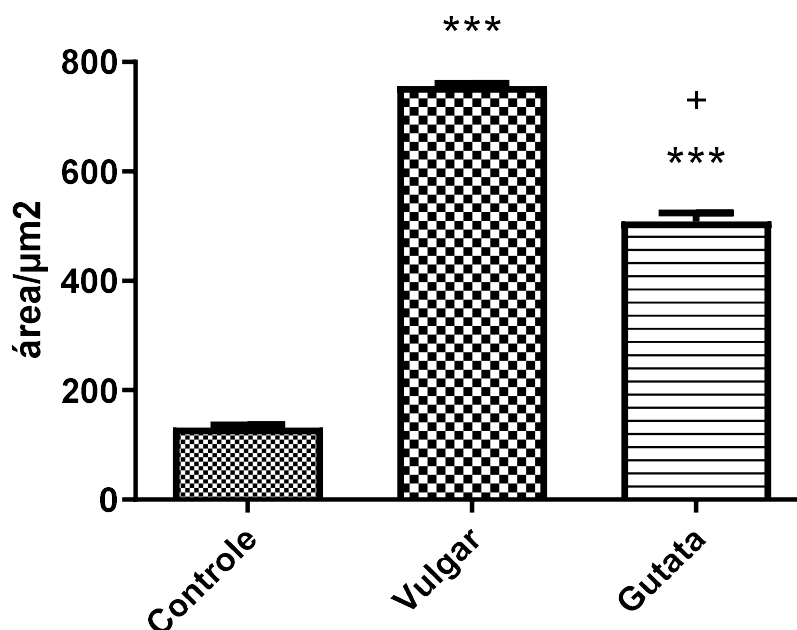
Figura 11 - Avaliação da presença de macrófagos polarizados para o perfil M1 através da detecção imuno-histoquímica da calprotectina



Corte histológico de pele em reação imuno-histoquímica contra antígeno de calprotectina (L1), contra corado com hematoxilina, onde: A indica amostra controle, mantendo epiderme (Ep) e derme (Dm) sem alterações e com marcação imuno-histoquímica focal e discreta na epiderme (*); B indica amostra do tipo vulgar com marcação intensa e multifocal na epiderme e na derme (***); C indica amostra do tipo gutata, com marcação semelhante ao grupo vulgar, no entanto, sendo focal e intensa (**).

Para uma melhor observação quantitativa da marcação para calprotectina nas amostras analisadas, os dados obtidos foram plotados em gráfico representado pela figura 15, cujas análises estatísticas apontaram diferença significativa, com $p < 0,0001$ ($F(2,57) = 999.8\mu^2$). Análises posteriores do teste de Tukey indicaram diferenças significativas entre os grupos psoriáticos em relação ao controle ($p < 0,0001$) e entre os dois grupos psoriáticos ($p < 0,0001$). Apresentando os níveis aumentados de detecção dos macrófagos do tipo M1 positivos para calprotectina no tecido psoriático, mais consideravelmente no tipo vulgar, em relação ao controle.

Figura 12 - Expressão dos macrófagos polarizados para o perfil M1

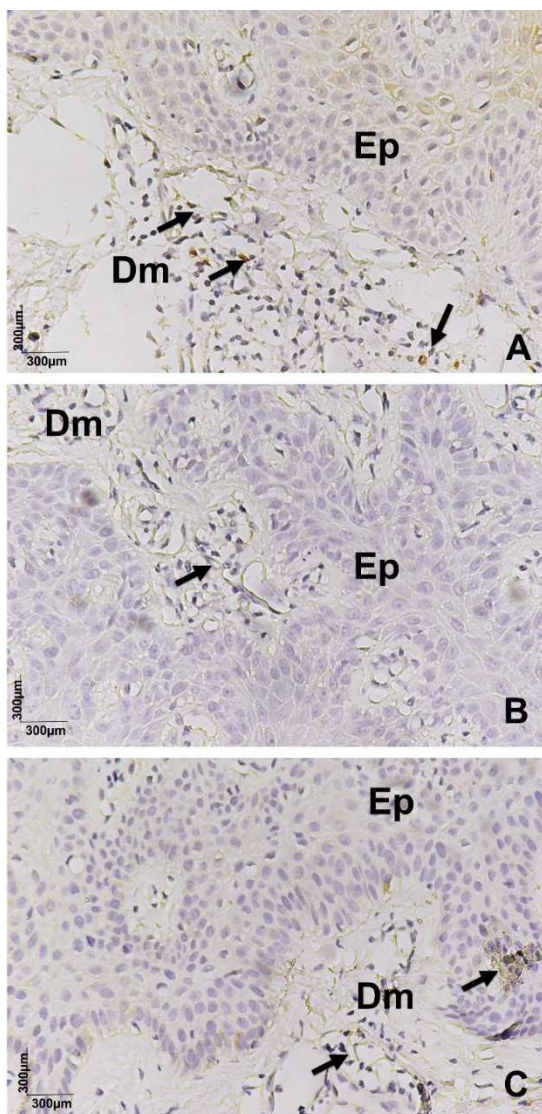


Análise da área por micrometro ao quadrado em relação aos grupos controle e de psoríase vulgar e gutata. Dados analisados por ANOVA uma via. As barras verticais são expressas como média $\pm$ E.P.M com $p < 0,05$. *** $p < 0,0001$ em relação aos controles, + $p < 0,0001$ em relação ao grupo vulgar.

No que diz respeito a presença do marcador de superfície CD163 foi observado na figura 16 uma amostra cujo padrão histológico evidencia epiderme preservada em todas as suas camadas e derme não reativa, bem como uma marcação imuno-histoquímica multifocal na epiderme e na derme, indicando uma amostra controle. Já nas figuras 16B e 16C foi observado padrões psoriáticos do tipo vulgar e gutata.

Quanto aos achados imuno-histoquímicos das amostras psoriáticas, na figura 16B, que indica a PsO vulgar, a marcação é discreta na epiderme e também na derme, porém, na figura 16C, que indica PsO gutata, a marcação é semelhante ao tipo vulgar, no entanto, se mostra focal e intensa, esses dados apresentam uma diminuição de macrófagos anti-inflamatórios do tipo M2 nas amostras psoriáticas em relação ao controle.

Figura 13 - Avaliação de macrófagos polarizados para o perfil M2 através da detecção imuno-histoquímica do CD163

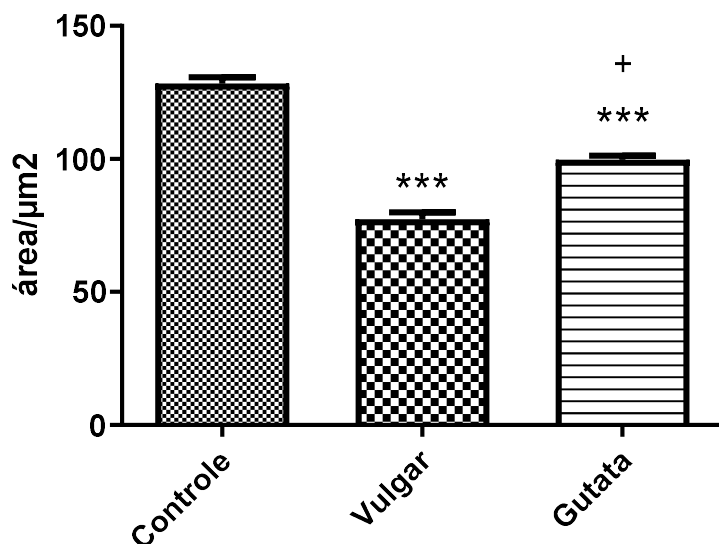


Corte histológico de pele em reação imuno-histoquímica contra antígeno de CD163, contra corado com hematoxilina, onde: A indica amostra controle, mantendo epiderme (Ep) e derme (Dm) sem alterações e com marcação imuno-histoquímica multifocal e discreta na epiderme e na derme (seta); B indica amostra do tipo vulgar com marcação focal e discreta na epiderme e na derme (seta); C indica mesmo padrão de marcação na forma vulgar, porém, sendo focal e intensa (seta).

Para uma melhor observação quantitativa do CD163, os dados obtidos foram plotados em gráfico representado pela figura 17, cujas análises estatísticas apontaram diferença significativa, com $p < 0,0001$ ($F(2,57) = 131.3 \mu^2$). Análises posteriores do teste de Tukey indicaram diferenças significativas entre os grupos psoriáticos em relação ao controle ($p < 0,0001$) e entre os dois grupos psoriáticos ($p < 0,0001$), indicando aumento de infiltração de macrófagos polarizados para um perfil M2,

relacionado com a resposta anti-inflamatória e envolvidos no controle da inflamação, em maior evidência no grupo controle, quando comparado aos demais grupos.

Figura 14 - Expressão do marcador CD163 (M2)



Análise da área por micrometro ao quadrado em relação aos grupos controle e de psoríase vulgar e gutata. Dados analisados por ANOVA uma via. As barras verticais são expressas como média $\pm$ E.P.M com $p < 0,05$. *** $p < 0,0001$ em relação aos controles, + $p < 0,0001$ em relação ao grupo vulgar.

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho investigou o perfil clínico, histológico e imuno-histoquímico de amostras de pele de indivíduos saudáveis e portadores de PsO de uma população não caucasiana, atendida no Centro de Dermatologia, mais especificamente no ambulatório de psoríase do HULW/UFPB, João Pessoa, Paraíba.

As características da população em estudo foram analisadas nos prontuários dos pacientes acometidos pela doença enquanto as amostras de secções de tecido de pele submetidas a técnicas de coloração para observação histológica e imuno-histoquímica. Os dados obtidos mostraram semelhanças quanto as características demográficas e histopatológicas comparado com a literatura vigente. No entanto os achados descritos neste estudo são considerados de grande relevância considerando as características interracialis dos pacientes estudados.

A maioria dos participantes deste estudo apresentaram pele parda. Estas características corroboram com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2010, que relata que a Paraíba apresenta uma composição étnica predominantemente parda perfazendo 52,7% da população do estado.

Na casuística estudada, nenhum paciente apresentou faixa etária abaixo dos 20 anos, enquanto a maior parte se concentrou na faixa etária de 40 a 60 anos, sem grande diferença entre os sexos em todas as idades analisadas, o que se relaciona com estudos prévios que relatam não haver predomínio morfológico na ocorrência desta dermatose entre homens e mulheres (GUDJONSSON et al., 2007). Quanto ao grau de parentesco, a maioria relatou não haver, enquanto uma menor parcela declarou ter algum parente portador da PsO na família. Estudos epidemiológicos de base populacional, demonstraram que há uma incidência substancialmente maior quando há algum parente portador na família, entretanto não ter nenhum parentesco não significa que a pessoa está isenta de ser acometida pela doença (BAVIÈRE et al., 2020). A relação entre parentesco e susceptibilidade a PsO vem sendo amplamente estudada e atualmente estão sendo identificados muitos dos genes associados ao aumento da suscetibilidade à PsO (MAHIL et al., 2015; PUIG et al., 2014).

Inúmeros estudos já comprovaram os benefícios das atividades físicas na melhoria da qualidade de vida e atenuação de doenças dermatológicas e outras comorbidades (NALDI et al., 2014; PEREIRA, 2013; KAMIYA et al., 2019). Nossos achados se mostraram variados quanto ao estilo de vida. A maioria dos pacientes não

praticam nenhum tipo de exercício físico, enquanto uma pequena parcela, cinco pacientes, são praticantes de algum tipo de esporte. Além disso, alguns possuem hábitos não-saudáveis, como alcoolismo e tabagismo, que atuam como gatilhos iniciais das lesões psoriáticas. É válido ressaltar que, devido ao estigma que ainda acompanha condições dermatológicas, pacientes com PsO eventualmente relatam sentimento de rejeição e vergonha, o que leva ao isolamento social e ao prejuízo da saúde mental. Esses aspectos contribuem para agravar a doença, uma vez que a presença das lesões cutâneas estimula o estresse psicológico, gerando um ciclo de prejuízos ao estado mental e à qualidade de vida do paciente (YOUNG H, 2017; KOURIS A, et al., 2017).

Mais recentemente, a visão da PsO mudou de uma doença de pele isolada para uma versão mais ampla, associada à inflamação sistêmica e, consequentemente, outras doenças (CHIRICOZZI et al., 2018; DAVIDOVICI et al., 2010). Diante disso, foi observado nesse estudo a relação das principais comorbidades relatadas, tais como alergias, hipertensão, diabetes, cardiopatias, dislipidemias, depressão, vitiligo, doenças tireóideas e sinusite com o acometimento da PsO, o que também corrobora com a literatura vigente. Um estudo multicêntrico na América do Norte e Europa, por exemplo, revelou que 38,2% dos pacientes portadores da doença apresentavam fatores de risco para doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, obesidade e síndrome metabólica (SM) (KIMBALL et al., 2014). Ainda é controverso se a obesidade antecede ou sucede a PsO, porém, alguns aspectos associados à doença como isolamento social, hábitos dietéticos não saudáveis, consumo de álcool e sedentarismo, podem levar à obesidade (BREMNER et al., 2010). Além das comorbidades físicas, a PsO é associada à baixa autoestima e predomínio de transtornos do humor, incluindo depressão. A prevalência de depressão em pacientes com psoríase é aproximadamente 24,5% (KIMBALL et al., 2008).

Com relação às análises histológicas, 29 amostras provenientes de pacientes portadores de PsO foram classificadas com o tipo vulgar e duas com o do tipo gutata. Esses dados estão em concordância com estudos anteriores que elencam o tipo vulgar sendo o mais comum (SANTOS et al., 2013).

Na pele psoriática o processo de renovação celular se acelera e as células alteradas podem atingir a camada mais superficial em um período de apenas 3 a 5 dias. (DUARTE et al., 2010). No estudo atual, o aumento do número de queratinócitos

foi observado através da acantose em ambos os grupos avaliados, tendo uma alteração da epiderme difusa e multifocal, com presença de neutrófilos no estrato córneo, que é a camada mais externa da epiderme, na PsO vulgar. A análise histológica com coloração H&E das amostras da forma gutata também revelou acantose, mas com presença bem marcada de vasos sanguíneos na derme.

Essa abordagem metodológica foi utilizada por revelar informações estruturais e com implicações funcionais de diferentes tipos de células (FISHER et al., 2008). Os resultados observados corroboram com a literatura, a qual demonstra comum aumento da espessura da pele em lesões psoriáticas, decorrentes de uma taxa mitótica aumentada dos queratinócitos basais (células que compõem a córnea) (FERRELI et al., 2017). A presença de vasos sanguíneos também é descrita pela literatura, a qual relata aumento da irrigação sanguínea, bem como escamas, provenientes da hiperproliferação epidérmica com maturação prematura de queratinócitos (SABBAG, 2006; OSÓRIO et al., 2011). Possivelmente, o predomínio de vasos sanguíneos nas amostras do tipo gutata deve-se ao fato de este tipo apresentar um processo inflamatório com menor acantose quando comparada à PsO vulgar, o que deixa as lesões mais expostas a danos externos (CARNEIRO, 2007).

Adicionalmente, pesquisas mostram que na PsO vulgar é possível encontrar marcada exocitose de neutrófilos, bem como aumento e retenção dos núcleos no estrato córneo (hiperparaceratose), muitas vezes com infiltração e acúmulo de neutrófilos, formando os denominados “microabscessos de Munro” (BRINSTER, 2008; SAMPAIO & RIVITTI, 2008). Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes na circulação, eles são respondedores cruciais da resposta imune inata, mas o papel desempenhado pelos neutrófilos na PsO ainda não foi bem caracterizado (WANG et al., 2020).

A presença de neutrófilos nas lesões cutâneas psoriáticas é uma característica histopatológica típica da doença (CHIANG et al., 2019). Essas células são as primeiras se infiltrar e parecem contribuir para o comprometimento da barreira epitelial (RAMOS et al., 2021), esclarecendo os achados deste estudo, onde foi observado a presença de agregados neutrofílicos na base da epiderme na PsO do tipo vulgar. Recentemente, grande atenção foi trazida para o papel das NETs (armadilhas extracelulares de neutrófilos), onde estes são liberados por neutrófilos ativados e encontrado em grande quantidade nas placas e pápulas da pele psoriática (SHAO et al., 2019; HU et al., 2016). A superexpressão de NETs leva à ativação de outras

células liberando IL-17, que estimula a síntese de mediadores inflamatórios e, por sua vez, criam um ambiente extremamente inflamatório e participam das fases inicial e de manutenção da PsO (PINEGIN et al., 2015).

Além das NETs, após a ativação os neutrófilos também liberam proteases, como a mieloperoxidase (MPO), que é responsável por 5% do total de proteínas neutrófilas e é o principal constituinte dos grânulos e está diretamente relacionada à danos ao tecido, bem como a degradação e desorganização da matriz extracelular (MEC) (DILEK et al., 2016; CLANCY et al., 2017). Outra questão a ser pontuada está no fato de que a PsO pode não ser apenas um distúrbio direcionado à pele, mas também pode estar associada a características inflamatórias sistêmicas (YAMAMOTO et al., 2020).

A fim de avaliar alterações na MEC, um componente não celular que dá sustentação aos tecidos foi realizado a coloração de Tricrômico de Masson, usada principalmente para caracterizar alterações que afetam o tecido conjuntivo. A MEC é uma estrutura altamente dinâmica, em contínua remodelação, que consiste na deposição, degradação e modificação de seus componentes, como por exemplo, o colágeno. Uma dinâmica anormal leva a processos patológicos associados ao prejuízo da função do tecido e órgão afetado (NEVE et al., 2014). Um dos principais componentes estruturais da MEC na pele humana é o colágeno, uma proteína de alto peso molecular que fornece estrutura e resistência à tração, produzida e secretada por fibroblastos, queratinócitos e outras células (UITTO et al., 1989; NYSTROM et al., 2019).

Neste estudo ambos os grupos com PsO analisados apresentaram alterações de MEC com aumento da deposição de colágeno, porém no tipo vulgar essa presença foi observada na epiderme e em volta da mesma, com presença de infiltrado de neutrófilos, apresentando mais uma vez um processo inflamatório mais acentuado. Já no tipo gutata, a deposição de colágeno foi observada apenas na base da epiderme. É interessante mensurar a presença dos neutrófilos na MEC, visto que eles liberam as MPO, as quais estão significativamente aumentadas nas placas cutâneas e são positivamente correlacionadas com a gravidade da PsO (CHIANG et al., 2019; HASKAMP et al., 2020). A MPO sérica também está aumentada em pacientes com psoríase, o que pode estar relacionado a leucócitos recrutados em lesões cutâneas psoriáticas (CAO et al. 2014).

As placas psoriáticas podem ser vistas como um dos exemplos mais comuns,

embora intrigantes, em que a pele humana de aparência previamente saudável é remodelada de forma rápida e dramática em resposta a uma variedade de estímulos tanto exógenos quanto endógenos (NICKOLOFF et al., 2004). Esta resposta do tecido na PsO foi comparada a uma resposta de ferimento persistente em que processos reparativos remodelam os compartimentos epidérmico e dérmico (MORHENN, 1988).

A deposição do colágeno é um parâmetro importante na compreensão das modificações da matriz extracelular, pois seu acúmulo acentuado está associado ao processo de cicatrização em tentativas de restabelecer a integridade e arquitetura tecidual, a partir de uma resposta inflamatória à lesão inicial (BAUMANN et al., 2016). Apesar de haver muita pesquisa quanto aos possíveis efeitos e causas do aumento do colágeno em diferentes patologias (RODRÍGUEZ-GARIJO et al., 2021; HAKUTA et al., 2017), ainda não existem muitos estudos relacionando esse componente com a PsO. No entanto, Koivukangas e colaboradores (1995), demonstraram alta taxa de síntese de colágeno em pacientes com PsO corroborando com nossos achados. Além disso, poucos trabalhos investigaram a síntese de colágeno com outras dermatites e ainda não se sabe claramente qual a relação dessa proteína nessas doenças, porém, é comprovado que existe alguma influência na Dermatite atópica, uma doença dermatológica com algumas características em comum com a PsO. (KYLLONNEN et al., 2004; SODERHALL et al., 2007; LAN et al., 2013).

Além da presença de colágeno, foi identificado também neutrófilos na epiderme nas lesões do tipo vulgar, reforçando o perfil inflamatório anteriormente representado pela coloração de H&E. Nas lesões do tipo gutata, os achados histológicos apresentaram uma deposição de colágeno menos intensa, contida apenas nas bases da epiderme. Essa diferença entre os tipos vulgar e gutata na localização dessas células imunes ainda não foi abordada na literatura, entretanto conjectura-se que tenha relação com o formato das lesões, onde na forma gutata são menores e em forma de gotas, enquanto que no tipo vulgar, são maiores e em forma de placas. O tamanho da lesão pode ser um fator diretamente proporcional ao acúmulo de colágeno.

Além dos neutrófilos, os mastócitos residentes de tecido também foram analisados neste estudo. Estas são células de vida longa que estão estrategicamente localizadas em áreas onde o tecido é exposto a antígenos externos (HARVIMA et al., 2008). Estudos de Siiskonen e colaboradores (2019) relataram uma maior quantidade de mastócitos abaixo da epiderme permitindo que essas células se comuniquem com

os queratinócitos. As análises utilizando coloração de Azul de Toluidina revelaram um padrão focal e discreto na PsO vulgar e ausência de mastócitos na forma gutata, semelhantemente ao grupo controle.

O papel fisiológico dos mastócitos na pele não é bem conhecido. Aparentemente, os mastócitos são células efetoras sentinelas essenciais na proteção da pele, no entanto, há evidências crescentes sugerindo que também estão essencialmente envolvidos em mecanismos inflamatórios de doenças imunomediadas (PERES et al., 2018). Essa hipótese é razoável, uma vez que os mastócitos podem produzir, armazenar e liberar, após a ativação, vários mediadores inflamatórios que podem alterar a resposta imune e promover inflamação (GALLI et al., 2005). Outras funções biológicas são descritas, tais como indução de tolerância ou imunossupressão e proteção contra infecções e toxinas. (HAVIMA et al., 2011).

Um estudo de Nakamura e colaboradores (2003) correlacionou o prurido com um aumento dos mastócitos, justificando os nossos achados, visto que estudos de casos já demonstraram uma prevalência de prurido na PsO vulgar. (ORTEGA et al., 2018; TAKAHASHI et al., 2018). Atualmente, as principais estratégias utilizadas para o estudar mastócitos consistem no uso de culturas de células e modelos animais, sendo, portanto, necessário estudos adicionais para melhor entender o papel destas células na fisiopatologia da PsO.

Após analisar as características histológicas dos grupos controle e com PsO, a utilização de técnicas de imuno-histoquímica foi empregada para pesquisa de marcadores de superfície celular de macrófagos, tais como calprotectina (M1) e CD163 (M2). A calprotectina (L1) é utilizado para indicar processos inflamatórios, originados no período inicial da infecção e o CD163 está presente em diferentes populações de macrófagos relacionados a processos de reparo tecidual. (LI et al., 2015).

As interações exatas entre macrófagos clássicos e alternativos nas lesões psoriáticas não são completamente claras. Ainda não sabemos se essas células imunes atuam para aumentar a resposta inflamatória ou para limitar as reações imunológicas locais. Entretanto, o aumento no número de macrófagos dérmicos em ambas as formas, vulgar e gutata, foi evidente quando em comparação com o grupo controle. As marcações imuno-histoquímicas para calprotectina e CD163 indicaram um perfil inflamatório para ambas as PsO.

Os macrófagos estão presentes em todos os tecidos e, de acordo com o

ambiente, gerar um espectro de fenótipos com funções distintas (MOSSER; EDWARDS, 2008). Os macrófagos são categorizados em dois subconjuntos diferentes, denominados macrófagos M1 inflamatórios e anti-inflamatórios M2 (HOU et al., 2018). Estas classificações revelam importantes diferenças na resposta a moduladores e, por esta razão, foi proposta uma classificação na qual a polarização para um perfil M1 é resultado da ativação clássica e obtida pelo estímulo com IFN- γ , enquanto a polarização para o tipo M2 estaria associada a respostas anti-inflamatórias implicadas na imunorregulação e reparo tecidual (EDHOLM et al., 2017). As placas psoriáticas são caracterizadas por uma coleção proeminente de vários tipos de macrófagos, ambos dos tipos M1 e M2 (LOWES et al., 2008).

A expressão da calprotectina está relacionada à macrófagos polarizados para o perfil M1. Os nossos achados apresentaram uma marcação intensa/multifocal na PsO vulgar, já na forma gutata essa marcação foi discreta/focal. Um estudo de Qian et al. (2018) constatou que a expressão da calprotectina sérica está correlacionada com o risco e gravidade da doença, e a diminuição da calprotectina pode predizer melhor resposta clínica ao tratamento em pacientes com PsO. Os estudos de D'amico et al. (2018) também reforçam essa relação do aumento da calprotectina com uma inflamação acentuada e considera a redução da expressão desse marcador como um prognóstico favorável ao tratamento. Ainda não existem estudos publicados correlacionando a presença de macrófagos polarizados para o perfil M1 nos tipos de PsO, porém, essa marcação mais acentuada na PsO vulgar certamente deve-se ao fato de este tipo ser o mais inflamatório e possuir maiores lesões espalhadas no corpo.

Em relação aos macrófagos positivos para CD163, os M2, foi observado uma maior expressão no grupo controle em comparação com os grupos psoriáticos. Esses macrófagos facilitam a finalização do dano e o reparo do tecido na fase posterior ao início da lesão (LIN et al., 2018). Esse marcador foi originalmente identificado como um antígeno específico de monócito-macrófago associado ao processo anti-inflamatório (MARRACHI et al., 2011). Neste estudo, descobrimos que os macrófagos M2 positivos para CD163 estavam localizados de forma multifocal na epiderme do grupo controle. Este subconjunto de macrófagos pode não apenas servir como anti-inflamatórios, mas também pode apoiar a remodelação e cicatrização de tecidos. Eles são caracterizados como células imunossupressoras, desempenhando um papel vital em limitar e encerrar uma resposta inflamatória (MARTINEZ et al., 2014; GRATCHEV et al., 2005).

Nas amostras psoriáticas, a marcação se apresentou focal e discreta na epiderme e na derme do tipo vulgar, já na PsO gutata, a marcação se mostra focal e intensa, reforçando um perfil mais inflamatório para o tipo vulgar, quando correlacionado predomínio do subtipo de macrófago residente na lesão. Semelhante um estudo de Lin et colaboradores (2018) que revelou uma proporção bem maior de macrófagos M1 no sangue periférico de pacientes psoriáticos em comparação aos macrófagos M2.

De maneira geral, os nossos achados em pacientes não-caucasianos, com lesão cutânea ativa, portadores de PsO nas formas vulgar e gutata apresentam cor da pele predominantemente parda, com faixa etária de 40 a 60 anos, sem predomínio entre os sexos. A população alvo possuem algumas comorbidades e a grande maioria não pratica exercício físico. O perfil histológico foi caracterizado pelo infiltrado inflamatório, vascularização e deposição de proteínas da matriz extracelular aumentados além de polarização de macrófagos M1 positivos para calprotectina. Estes achados são inéditos para uma população não-caucasiana e consequente com características genéticas diferentes das abordadas na literatura atual. Existe uma grande escassez de trabalhos que abordam análises histológicas e imuno-histoquímicas da PsO gutata e desse modo, padrão histopatológico em diferentes tipos de PsO ainda não está bem esclarecido, entretanto, é possível dizer que os resultados encontrados não apresentam discrepâncias ou conflitos com o que já se tem observado na literatura.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados obtidos mostraram que a população alvo possui predomínio de pele parda, com faixa etária entre 40 e 60 anos de ambos os sexos, portadores de algumas comorbidades e não possuem hábitos de praticar exercício físico. No grupo portador da PsO do tipo vulgar foi observado uma maior acantose, enquanto a forma gutata um maior número de vasos sanguíneos. A matriz extracelular mostrou-se desorganizada com predomínio de deposição de colágeno em ambos os tipos de PsO. Os mastócitos apresentaram-se discretos na PsO vulgar e um padrão semelhante ao controle na PsO gutata. A presença de calprotectina foi associada aos macrófagos M1 principalmente na forma vulgar, enquanto a presença de CD163 foi associado aos macrófagos M2 principalmente no tipo gutata.

Em suma, os dados sugerem que a PsO vulgar possui um padrão mais inflamatório que a PsO gutata e as avaliações realizadas no presente estudo trazem contribuições para compreensão da fisiopatologia de diferentes manifestações clínicas da PsO em uma população nãoocucasiana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBAGHDADI, A. Current and under development treatment modalities of psoriasis: A review. **End, Metab & Immune Disorders-Drug Targets**, v. 17, n. 3, p. 189-199, 2017.
- ALBANESI, C; MADONNA, S.; GISONDI, P et al. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1549, 2018.
- ALLEN M, YAMAMOTO, A.I; McGRATH, J. et al. Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders. **Lab Invest.**; v.81 n.7, 2001.
- ALSHAMI M. A. Clinical profile of psoriasis in Yemen, a 4-years retrospective study of 241 patients. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**; 24 (Supl. 4): 14. 2010.
- AMBROSI, A; ESPINOSA, A.; WAHREN-HERLENIUS, M.. IL-17: A new actor in IFN-driven systemic autoimmune diseases. **European journal of immunology**, v. 42, n. 9, p. 2274-2284, 2012
- ARMSTRONG A.W, SCHUPP C, W.U J, BEBO B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. **PloS One**. v.7 n.12, 2012.
- ARMSTRONG, A.W.; READ, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. **Clinical Review & Education**. 2020.
- ARORA, D et al. A comparative study of histopathological findings in psoriatic lesions with and without treatment. **Acta Medica International**, v. 6, n. 1, p. 2, 2019.
- AUGUSTIN M, RADTKE MA, GLAESKE G, REICH K, CHRISTOPHERS E, Schaefer et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. **Dermatology** 2015.
- AYALA-FONTÁNEZ, N; SOLER, D.C.; MCCORMICK, T.S. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. **Psoriasis** v. 6, p. 7, 2016.
- BAETA, I. G. R. et al. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 5, p. 735–744, 2014.
- BARROS, M.H.M. et al. Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages. **PloS one**, v. 8, n. 11, 2013
- BATANI, A. et al. Assessment of dermal papillary and microvascular parameters in psoriasis vulgaris using in vivo reflectance confocal microscopy. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 15, n. 2, p. 1241-1246, 2018.

BAUMANN, S.; HENNET, T. Collagen accumulation in osteosarcoma cells lacking GLT25D1 collagen galactosyltransferase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 35, p. 18514-18524, 2016

BAVIÈRE, Wallis et al. Association between comorbidities and quality of life in psoriatic arthritis: results from a multicentric cross-sectional study. **The Journal of rheumatology**, v. 47, n. 3, p. 369-376, 2020

BENHADOU, F; MINTOFF, D; DEL MARMOL, VÉRONIQUE. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells–Which Is the Trigger? **Dermatology**, v. 235, n. 2, p. 91-100, 2019.

BISWAS, SUBHRA K. et al. Macrophage polarization and plasticity in health and disease. **Immunologic research**, v. 53, n. 1, p. 11-24, 2012

BJERKE, K., et al. Distribution of macrophages and granulocytes expressing L1 protein (calprotectin) in human Peyer's patches compared with normal ileal lamina propria and mesenteric lymph nodes. 1993

BOEHNCKE, WOLF-HENNING. Etiology and pathogenesis of psoriasis. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 41, n. 4, p. 665-675, 2015.

BOEHNCKE, WOLF-HENNING. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 579, 2018.

BREMBILLA, N. C. et al. IL-17A localizes in the exocytic compartment of mast cells in psoriatic skin. **British Journal of Dermatology**, v. 177, n. 5, p. 1458-1460, 2017.

BREMMER, S. et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 6, p. 1058–69, 2010.

CANAVAN, THERESA N. et al. Anti-IL-17 medications used in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. **American journal of clinical dermatology**, v. 17, n. 1, p. 33-47, 2016.

CAO, Lauren Y., et al. Psoriasis and cardiovascular risk factors: increased serum myeloperoxidase and corresponding immunocellular overexpression by Cd11b+ CD68+ macrophages in skin lesions. **American journal of translational research** v.6 n.1, 2014

CARNEIRO, SUELI COELHO DA SILVA. **Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas**. 2007. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo

CARRASQUILLO, OSWARD Y. et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with biologics: a systematic review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 1, p. 151-158, 2020

CEMELI CANO, MERCEDES; BELTRÁN GARCÍA, SARA. Psoriasis guttata asociada a dermatitis perianal estreptocócica. **Pediatría Atención Primaria**, v. 21, n. 81, p. 41-43, 2019.

CHAPMAN, A.; EL MIEDANY, Y. Psoriasis. Comorbidity in Rheumatic Diseases, **Springer International Publishing**, p. 81–124, 2017

CHIANG, CHIH-CHAO, et al. "Neutrophils in psoriasis." **Frontiers in immunology** v.10, 2019

CHIRICOZZI, ANDREA et al. "Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis." **International journal of molecular sciences** v.19, 2018

COATES LC, ASLAM T, AL BALUSHI F, BURDEN AD, BURDEN-TEH E, CAPERON AR, et al. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). **Br J Dermatol**. 2013.

COIMBRA, S. et al. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 51, n. 4, p. 389–398, 2012.

CORDEIRO JÚNIOR, T. G. M. et al. Profile of patients receiving medical care at a reference, support, and treatment center for psoriasis patients at a university hospital. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, s. v. 1, n. Table 1, p. 691–693, 2016.

D'AMICO, F. et al. Biological therapy downregulates the heterodimer S100A8/A9 (calprotectin) expression in psoriatic patients. **Inflammation Research**, v. 67, n. 7, p. 609-616, 2018

DANIELSEN K.; OLSEN A. O.; WILSGAARD T.; FURBERG A. S. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-years follow-up of a population-based cohort. **Br J Dermatol**.; 168: 1303-10. 2013.

DAVIDOVICI, BATYA B. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 130, n. 7, p. 1785-1796, 2010

DENG, G.; CHEN, W.; WANG, P.; ZHAN, T.; ZHENG, W.; GU, Z.; WANG, X.; JI, X.; SUN, Y. Inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophage by cycloastragenol contributes to amelioration of imiquimod-induced psoriasislike skin inflammation in mice. **International Immunopharmacology** v.74, 2019.

DILEK, NURSEL et al. Contribution of myeloperoxidase and inducible nitric oxide synthase to pathogenesis of psoriasis. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, v. 33, n. 6, p. 435, 2016

DISKIN, BRIAN, et al. "PD-L1 engagement on T cells promotes self-tolerance and suppression of neighboring macrophages and effector T cells in cancer." **Nature immunology** v.21, 2020

DOS SANTOS DANTAS, N; QUEIROZ, F. J. G; CANGIANI, E.E Estudo característico fisiopatológico e terapêutico da psoríase. **Revista de Ciências da Saúde-UNIPLAN**, v. 1, n. 1, 2019.

DUARTE, A. A et al. Nail psoriasis treated with intralesional methotrexate infiltration. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 94, n. 4, p. 491-492, 2019.

DUARTE, G.V et al. Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 85, p. 355-360, 2010.

EDHOLM, Eva-Stina; RHOO, Kun Hyoe; ROBERT, Jacques. Evolutionary aspects of macrophages polarization. **Macrophages**, p. 3-22, 2017

EDIN, Sofia et al. The distribution of macrophages with a M1 or M2 phenotype in relation to prognosis and the molecular characteristics of colorectal cancer. 2012

ERBAYRAK, Mustafa et al. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases. **Clinics**, v. 64, n. 5, p. 421-425, 2009

FERRELI, Caterina et al. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. **Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia**, v. 153, n. 2, p. 173-184, 2017FE

FICCO HM, CITERA G, COCCO JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. **Clin Rheumatol.**; 33(10):1489-93. 2014.

FISCHER, Andrew H. et al. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. **Cold spring harbor protocols**, v. 2008, n. 5, p. pdb. prot4986, 2008

FUENTES-DUCULAN, Judilyn, et al. "A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis." *Journal of Investigative Dermatology* 130.10 (2010): 2412-2422

FUNES, Samanta C. et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. **Immunology**, v. 154, n. 2, p. 186-195, 2018

GAFFEN, Sarah L. et al. IL-23-IL-17 immune axis: discovery, mechanistic understanding, and clinical testing. **Nature reviews. Immunology**, v. 14, n. 9, p. 585, 2014

GANGULY, D. et al. Self-RNA–antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 206, n. 9, p. 1983-1994, aug. 2009.

GLADMAN DD, ANTONI C, MEASE P, CLEGG DO, NASH P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. **Ann Rheum Dis.**; 64 Suppl 2:ii14-7. 2005.

GODOY, R.R., SOUZA, T. T., OTUKI, M. F., CORRER, C.J. Medicamentos biológicos utilizados em psoríase moderada a grave – uma revisão da evidência clínica. **Visão Acadêmica, Curitiba.** v.14, n.2, p. 75-99. 2013.

GOLDENSTEIN-SCHAINBERG C FM, RANZA R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. **Rev Bras Reumatol.**; 52:15. 2012.

GOODERHAM, Melinda et al. Interleukin-17 (IL-17) inhibitors in the treatment of plaque psoriasis: a review. **Skin therapy letter**, v. 20, n. 1, p. 1-5, 2015

GORDON, Siamon. The macrophage: past, present and future. **European journal of immunology**, v. 37, n. S1, p. S9-S17, 2007.

GRANATA, Mariagrazia et al. S100A7 in Psoriasis: Immunodetection and Activation by CRISPR technology. In: **Calcium-Binding Proteins of the EF-Hand Superfamily**. Humana Press, New York, NY. p. 729-738. 2019.

GRATCHEV, A. et al. Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type-2 macrophages. **Scandinavian journal of immunology**, v. 61, n. 1, p. 10-17, 2005

GREB, J. E.; GOLDMINZ, A. M.; ELDER, J. T.; LEBWOHL, M. G.; GLADMAN, D. D.; WU, J. J.; GOTTLIEB, A. B. Psoriasis. **Nature Reviews Disease Primers**, 2. 2016.

GRIFFITHS, C. E.; BARKER, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **Lancet**, v. 370, n. 9583, p. 263–271, 2007.

GUDJONSSON, Johann E.; ELDER, James T. Psoriasis: epidemiology. **Clinics in dermatology**, v. 25, n. 6, p. 535-546, 2007.

HAKUTA, Amiko et al. Anti-inflammatory effect of collagen tripeptide in atopic dermatitis. **Journal of dermatological science**, v. 88, n. 3, p. 357-364, 2017

HAROON M, GALLAGHER P, FITZGERALD O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. **Ann Rheum Dis.**;74(6):1045-1050. 2015.

HAROON M, KIRBY B, FITZGERALD O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. **Ann Rheum Dis.**;72(5):736-40. 2013.

HARVIMA, Ilkka T. et al. Is there a role for mast cells in psoriasis?. **Archives of dermatological research**, v. 300, n. 9, p. 461-478, 2008

HARVIMA, Ilkka T.; NILSSON, Gunnar. Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. **Acta dermato-venereologica**, v. 91, n. 6, p. 640-649, 2011

HASKAMP, Stefan et al. "Myeloperoxidase Modulates Inflammation in Generalized Pustular Psoriasis and Additional Rare Pustular Skin Diseases." **American journal of human genetics** vol. 107,3 : 527-538. doi:10.1016/j.ajhg.2020.07.001, 2020

HEINRICH, Matthew et al. Erythrodermic psoriasis secondary to systemic corticosteroids. In: **Baylor University Medical Center Proceedings**. Taylor & Francis. p. 1-2. 2019.

HOU, Yuzhu et al. IL-23-induced macrophage polarization and its pathological roles in mice with imiquimod-induced psoriasis. **Protein & cell**, v. 9, n. 12, p. 1027-1038, 2018.

HU, Stephen Chu-Sung, et al. "Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human β -defensin-2 production in epidermal keratinocytes." **Scientific reports** 6.1 (2016): 1-1

JACOBSON CC, KUMAR S, KIMBALL AB. Latitude and psoriasis prevalence. **J Am Acad Dermatol.**;65(4):870-3. 2011.

KAMIYA K, et al. Risk Factors for the Development of Psoriasis. **International Journal of Molecular Science**, 2019; 20(18): 434

KAUR, Rajinder et al. Association of genetic polymorphism of interleukin-17A & interleukin-17F with susceptibility of psoriasis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 148, n. 4, p. 422, 2018.

KAUSHIK, Shivani B.; LEBWOHL, Mark G. Psoriasis: which therapy for which patient: psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 1, p. 27-40, 2019.

KHANDPUR, S.; BHARI, N. Newer targeted therapies in psoriasis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, Vellore, v. 79, suppl. 7, p. s47-52, jul. 2013.

KIMBALL, A. B. et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). **The British journal of dermatology**, v. 171, n. 1, p. 137–47, jul. 2014.

KIMBALL, A. B. et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 6, p. 1031–1042, 2008

KOMOHARA, Yoshihiro, et al. "AM-3K, an anti-macrophage antibody, recognizes CD163, a molecule associated with an anti-inflammatory macrophage phenotype." **Journal of Histochemistry & Cytochemistry** 54.7 (2006): 763-771

KOURIS A, et al. Psychological parameters of psoriasis. *Psychiatriki*, 2017; 28(1): 54-59

KRISTIANSEN, Mette et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. **Nature**, v. 409, n. 6817, p. 198-201, 2001

KUBOTA K, KAMIJIMA Y, SATO T, OOBA N, KOIDE D, LIZUKA H et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. **BMJ Open**.;5(1):e006450. 2015.

KUMARI, Anjna. Understanding Immune-etiology of Psoriasis: An autoimmune disease. 2018.

LAMBRIANIDES, Sakis et al. Does Natalizumab Induce or Aggravate Psoriasis? A Case Study and Review of the Literature. **Case reports in neurology**, v. 10, n. 3, p. 286-291, 2018.

LANDE, R. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. **Nature**, London, v. 449, n. 7162, p. 564-569, oct. 2007.

LI, Jun et al. Significance of CD163-positive macrophages in proliferative glomerulonephritis. **The American journal of the medical sciences**, v. 350, n. 5, p. 387-392, 2015)

LIN, Shang-Hung et al. Treatment with TNF- α inhibitor rectifies M1 macrophage polarization from blood CD14+ monocytes in patients with psoriasis independent of STAT1 and IRF-1 activation. **Journal of dermatological science**, v. 91, n. 3, p. 276-284, 2018

LORTHOIS, Isabelle et al. Infiltration of T Cells into a Three-Dimensional Psoriatic Skin Model Mimics Pathological Key Features. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 7, p. 1670, 2019.

LOWES, Michelle A. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 128, n. 5, p. 1207-1211, 2008

MACHADO, Eleuza Rodrigues et al. Psoríase: uma revisão sistemática da literatura. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. Esp. 1, p. 52-52, 2019.

MAHIL, Satveer K., Francesca Capon, and Jonathan N. Barker. "Genetics of psoriasis." **Dermatologic clinics** 33.1 (2015): 1-11

MALISSEN, B.; TAMOUTOUNOUR, S.; HENRI, S. The origins and functions of dendritic cells and macrophages in the skin. **Nat. Rev. Immunol.** 2014.

MARRAKCHI, Slaheddine et al. Interleukin-36–receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 7, p. 620-628, 2011.

MARTINEZ, Fernando O., and Siamon Gordon. "The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment." **F1000prime reports** 6 (2014).

MARTINEZ, Fernando Oneissi et al. Macrophage activation and polarization. **Front Biosci**, v. 13, n. 1, p. 453-461, 2008

MATOS, Tiago R. et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17–producing $\alpha\beta$ T cell clones. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 11, p. 4031-4041, 2017

MICHALEK, I. M.; LORING, B.; JOHN, S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 2, p. 205–212, 2017.

MORAR, Iulia-Ioana et al. Immunohistochemical study of psoriatic plaques and perilesional skin in psoriasis vulgaris patients: A pilot study. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 2019.

MORHENN, Vera B. Keratinocyte proliferation in wound healing and skin diseases. **Immunology today**, v. 9, n. 4, p. 104-107, 1988

MOSSER, David M. The many faces of macrophage activation. **Journal of leukocyte biology**, v. 73, n. 2, p. 209-212, 2003

MOURA, Danielle F. et al. CD163 favors Mycobacterium leprae survival and persistence by promoting anti-inflammatory pathways in lepromatous macrophages. **European journal of immunology**, v. 42, n. 11, p. 2925-2936, 2012

NALDI, L., et al. "Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial." **British Journal of Dermatology** 170.3 (2014): 634-642

NESTLE, F. O.; KAPLAN, D. H.; BARKER, J. Mechanisms of disease Psoriasis. **The New England journal of medicine**, v. 361, p. 496-509, 2009.

NEVE, Anna et al. Extracellular matrix modulates angiogenesis in physiological and pathological conditions. **BioMed research international**, v. 2014, 2014

NICKOLOFF, B. et al. The cytokine and chemokine network in psoriasis. **Clin Dermatol**, 11, 25, pp. 568-573. 2007.

NICKOLOFF, Brian J. et al. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. **The Journal of clinical investigation**, v. 113, n. 12, p. 1664-1675, 2004

NYSTRÖM, Alexander, and Leena Bruckner-Tuderman. "Matrix molecules and skin biology." **Seminars in cell & developmental biology**. Vol. 89. Academic Press, 2019

ORTEGA-HERNÁNDEZ, A., et al. "Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes con psoriasis y factores asociados con las formas vulgar y pustulosa." **Dermatol Rev Mex** 62.3 (2018): 193-205

OSÓRIO, Filipa; MAGINA, Sofia; AZEVEDO, Filomena. Imunopatogénese da Psoríase. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, v. 69, n. 1, p. 11-24, 2011

OWEN CM, CHALMERS RJ, O'SULLIVAN T, GRIFFITHS CE. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. **Cochrane Database Syst Rev.**; CD0011976. 2000.

PAL, Anabik et al. CapsDeMM: Capsule Network for Detection of Munro's Microabscess in Skin Biopsy Images. In: **International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention**. Springer, Cham, 2018.

PALLER, A. S. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 2, p. 280–287.e3, 2016.

PARISI R, RUTTER MK, LUNT M, YOUNG HS, SYMMONS DPM, GRIFFITHS CEM et al. Psoriasis and the risk of Major cardiovascular Events: cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. **J Invest Dermatol.**;135(9):2189-97. 2015.

PARISI, R. et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. **The Journal of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 133, n. 2, p. 377-385, feb. 2013.

PARISI, R.; ISKANDAR, I. Y. K.; KONTOPANTELOS, E.; AUGUSTIN, M.GRIFFITHS, C. E. M.; ASHCROFT, D. M. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. **BMJ**, m1590. doi:10.1136/bmj.m1590. 2020.

PENG, Huiling et al. Regulating the polarization of macrophages: a promising approach to vascular dermatosis. **Journal of Immunology Research**, v. 2020, 2020

PEREIRA, Alexandre José Manuel Gomes. "Atividade Física nos doentes com psoríase." (2013).

PERES, Letícia Pargendler et al. Density of mast cells and intensity of pruritus in psoriasis vulgaris: a cross sectional study. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 93, p. 368-372, 2018

PICCIANI, Bruna Lavinias Sayed et al. Investigação da via Th17 na psoríase e na l ngua geográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 94, n. 6, p. 677-683, 2019

PINEGIN, Boris, Nina Vorobjeva, and Vladimir Pinegin. "Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity." **Autoimmunity reviews** 14.7 (2015): 633-640

PITHADIA, Deeti J. et al. Psoriasis-associated cutaneous pain: etiology, assessment, impact, and management. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 30, n. 5, p. 435-440, 2019.

PRADHAN, M.; SINGH, D.; SINGH, M. R. Novel colloidal carriers for psoriasis: current issues, mechanistic insight and novel delivery approaches. **J. Control. Release**. 2013.

PUIG, L. *et al.* Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate to severe psoriasis with biologic agents. **Actas Dermosifiliogr ficas**, 199, pp. 386-413. 2009.

PUIG, L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Amsterdam, v. 29, n. 4, p. 645-648, apr. 2015.

PUIG, L., A. Juli , and S. Marsal. "The pathogenesis and genetics of psoriasis." **Actas Dermo-Sifiliogr ficas (English Edition)** 105.6 (2014): 535-545

QIAN, M.; SONG, N. J. Serum calprotectin correlates with risk and disease severity in psoriasis patients and the decrease of calprotectin predicts better response to tumor necrosis factor inhibitors. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 22, n. 13, p. 4299-4309, 2018

RACHAKONDA TD, SCHUPP CW, ARMSTRONG AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. **J Am Acad Dermatol.**;70(3):512-6. 2014.

RAMOS, Anderson, et al. Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel diseases: implications in pathogenesis and therapeutic targets. **Pharmacological Research** (2021): 105779

RENDON, Adriana; SCH KEL, Knut. Psoriasis pathogenesis and treatment. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 6, p. 1475, 2019.

RITCHLIN CT, COLBERT RA, GLADMAN DD. Psoriatic Arthritis. **N Engl J Med.**;376(10):957-970. 2017.

RODRIGUES, A., TEIXEIRA, R. Desvendando a psoríase. **RBAC**, 41 (4), pp. 303-309. 2011.

RODRÍGUEZ-GARIJO, N. et al. Reactive granulomatous dermatitis as a histological pattern including manifestations of interstitial granulomatous

dermatitis and palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis: a study of 52 patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 4, p. 988-994, 2021

ROMITI R, HELDER L, FABRÍCIO Z, SOUZA S, GALVÃO LO, CESAR C, et al. Assessment of psoriasis severity in Brazilian patients with chronic plaque psoriasis attending outpatient clinics: a multicenter, population-based cross-sectional study (APPISOT). **J Dermatolog Treat.**;29(8). 2018.

ROMITI, R. et al. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 8, p. e167–e168, 2017.

ROMITI, R.; MARAGNO, L.; ARNONE, M.; TAKAHASHI, M. D. F. Psoríase na infância e na adolescência. **An. Bras. Dermatol.** vol.84 no.1. 2009.

RONHOLT, K.; IVERSEN, L. Old and new biological therapies for psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 11, 2017

ROTH, J.; GOEBELER, M.; SORG, C. S100A8 and S100A9 in inflammatory diseases. **The Lancet**, v. 357, n. 9261, p. 1041, 2001

SABAT et al. Immunopathogenesis of psoriasis. **Experimental Dermatology**, v. 16, p. 779– 798, 2007.

SABBAG, Cid Yazigi. A Pele Emocional–Controlando a Psoríase. **São Paulo: Iglu Editora LTDA**, v. 176, 2006.

SAGGINI, A., CHIMENTI, S., CHIRICOZZI, A. IL-6 as a Druggable Target in Psoriasis: Focus on Pustular Variants. **Journal of Immunology Research**, Article ID 964069, p. 1-10, 2014.

SAMPAIO SAP, RIVITTI EA. Erupções eritemato-escamosas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA editores. **Dermatologia 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas.**; 227-31. 2007.

SAMPOGNA F, TABOLLI S, ABENI D. IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. **Acta Derm Venereol.**;92(3):299-303. 2012.

SANCHEZ, A. P. G. Imunopatogênese da psoríase. **An. Bras. Dermatol.** vol.85 no.5. 2010.

SANTOS, Maria Amélia Lopes dos Santos et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com psoríase. **Rev. para. med**, 2013.

SCHAEFER L et al., Epidemiologie der Psoriasis in Deutschland — Auswertung von Sekundärdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung. **Gesundheitswesen.**;73(5):308-13. 2011.

SCHÖN, Michael P. Adaptive and innate immunity in psoriasis and other inflammatory disorders. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 1764, 2019

SHAO CG, ZHANG GW, WANG GC. Distribution of psoriasis in China: a nationwide screening. **Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll.**;2(2):59-65. 1987.

SHAO, Shuai, et al. "Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk." **Frontiers in immunology** 10 (2019): 746

SICA, Antonio et al. Macrophage polarization in pathology. **Cellular and molecular life sciences**, v. 72, n. 21, p. 4111-4126, 2015

SIISKONEN, Hanna; HARVIMA, Ilkka. Mast cells and sensory nerves contribute to neurogenic inflammation and pruritus in chronic skin inflammation. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 13, p. 422, 2019

SILVA, Dimitri Luz Felipe da et al. Protocolo de informação ao paciente e instrumento de avaliação do conhecimento sobre psoríase em ambulatório especializado. 2019.

SINDRILARU, Anca, et al. "An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice." *The Journal of clinical investigation* 121.3 (2011): 985-997

SMITH, L. A.; Gaya, D. R. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 46, p. 6782–6789, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD), 2012. **Guias de Avaliação e Tratamento – Consenso Brasileiro de Psoríase**. 2ª edição. Rio de Janeiro. 2012.

SODERSTROM, Catherine et al. Ultra-sensitive measurement of IL-17A and IL-17F in psoriasis patient serum and skin. **The AAPS journal**, v. 19, n. 4, p. 1218-1222, 2017.

SOUZA, C. F. D.; SUAREZ, O. M. Z.; DA SILVA, T. F. M.; GORENSTEIN, A. C. L. A.; QUINTELLA, L. P.; AVELLEIRA, J. C. R. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient. **An. Bras. Dermatol.** vol.91 no.3. 2016.

SPEECKAERT, Reinhart et al. The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. **British Journal of Dermatology**, v. 175, n. 5, p. 892-901, 2016.

TAKAHASHI, Hidetoshi, et al. "Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002–2008." **The Journal of dermatology** 38.12 (2011): 1125-1129

TOLLEFSON, M. M. et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 6, p. 979–87, jun. 2010.

TORLAKOVIC, E. E., Riddell, R., Banerjee, D., et al. Canadian Association of Pathologists Association Best Practice Recommendations for Standardization of Immunohistochemistry **Tests**. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 133, n. 3, p. 354–365, 2010.

TRABOLD, Luciana Andreia. Qualidade de vida em pacientes com psoríase: Relação com comorbidades, severidade dos casos e nível de conhecimento sobre a doença. **Pós-Graduação em Ciência da Saúde**, 2017.

TWELVES, Sophie et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 3, p. 1021-1026, 2019.

UITTO, Jouni, Michael J. Fazio, and David R. Olsen. "Molecular mechanisms of cutaneous aging: age-associated connective tissue alterations in the dermis." *Journal of the American Academy of Dermatology* 21.3 (1989): 614-622

VAN DEN HEUVEL, Michel M. et al. Regulation of CD163 on human macrophages: cross-linking of CD163 induces signaling and activation. **Journal of leukocyte biology**, v. 66, n. 5, p. 858-866, 1999

VIEIRA, Renata Córdova. PSORÍASE: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista UNIPLAC**, v. 6, n. 1, 2018.

WANG, Wen-Ming, and Hong-Zhong Jin. "Role of neutrophils in psoriasis." **Journal of Immunology Research** 2020 (2020)

WANG, Yibing et al. Monocytes/Macrophages play a pathogenic role in IL-23 mediated psoriasis-like skin inflammation. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 5310, 2019.

WHO – World Health Organization. **Global Report on Psoriasis**. Geneva; 2016.

WU, Yan et al. MicroRNA let-7b inhibits keratinocyte differentiation by targeting IL-6 mediated ERK signaling in psoriasis. **Cell Communication and Signaling**, v. 16, n. 1, p. 58, 2018.

YAMAGUCHI, Keiko et al. Successful Certolizumab Pegol Treatment of Chronic Anterior Uveitis Associated with Psoriasis Vulgaris. **Case reports in ophthalmology**, v. 9, n. 3, p. 499-503, 2018.

YAMAMOTO, Toshiyuki. Psoriasis and connective tissue diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5803, 2020

YOUNG H. Psychological effects of skin disease: the psoriasis exemplar. **British Journal of Nursing**, 2017; 26(11): 590-591

ZHANG, P.; WU, M. X. A clinical review of phototherapy for psoriasis. ***Lasers Med Sci***, 33, pp. 173-180. 2018.

ZHANG, X. et al. Genetic polymorphisms of interleukin 17A and interleukin 17F and their association with inflammatory bowel disease in a Chinese Han population. ***Inflammation Research***, v. 62, n. 8, p. 743–750, 2013.

ZHAO, Yongzhong et al. Molecular and genetic inflammation networks in major human diseases. ***Molecular BioSystems***, v. 12, n. 8, p. 2318-2341, 2016.

ZONG, Zhaoyun, et al. "M1 macrophages induce PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma cells through IL-1 β signaling." *Frontiers in immunology* 10 (2019): 1643.

ANEXO I – Escala PASI (Área da Psoríase e Índice de Gravidade)

Nome do Paciente: _____

• Peso Corporal: _____ Kg.

Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psoriáticas utilizadas para cálculo da escala PASI.

Extensão das lesões - E		
0 (ausente)		
1 (abaixo de 10%)		
2 (10% - 30%)		
3 (30% - 50%)		
4 (50% - 70%)		
5 (70% - 90%)		
6 (acima de 90%)		
Índice de Gravidade - IG (Soma das pontuações de eritema, infiltração e descamação).		
Eritema	Infiltração	Descamação
0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)

Cálculo do Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Região	PSC*	Extensão (E)**	Índice de Gravidade (IG)**	Índice de PASI da região (PSC)x(E)x(IG)
Cabeça	0,1			
Membros superiores	0,2			
Tronco	0,3			
Membros inferiores	0,4			
PASI Total (soma dos PASI das regiões)				

* Porcentagem da superfície corporal (0,1=10%; 0,2=20%; 0,3=30%; 0,4=40%)

** Baseado no índice de gravidade

Data ____/____/____

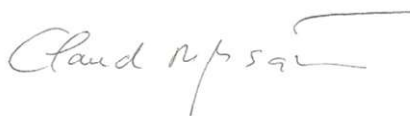
: _____

Assinatura e Carimbo do Médico solicitante

ANEXO II – PEDIDO DE DISPENSA DE TCLE Solicitação de dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Venho respeitosamente solicitar ao Comitê a dispensa do Termo de Livre Consentimento Esclarecido (TCLE). Tal pedido se justifica uma vez que os pacientes cujos prontuários e biópsias serão analisados nesta pesquisa documental já receberam alta do hospital e, o contato com os mesmos seria muito difícil. Ainda gostaríamos de mencionar que os benefícios do estudo são de grande relevância científica e que estão de acordo com os objetivos da Sociedade Internacional de Dermatologia que levanta a importância de se descrever as características clínicas, hematológicas, imunológicas e anatomopatológicas de indivíduos não caucasianos portadores de psoríase como se observa na América Latina e principalmente no Brasil. O estudo também pode contribuir não só para divulgar a psoríase em nossa comunidade contribuindo para importância do diagnóstico e tratamento adequados como também pode acrescentar dados à literatura a fim de colaborar para o melhor entendimento da fisiopatologia e desenvolvimento de novas terapias no futuro. Adicionalmente, o pesquisador responsável se compromete a manter o sigilo dos dados obtidos minimizando assim possíveis riscos de vazamento de informações acerca dos prontuários dos pacientes e biópsia previamente coletadas, analisadas e mantidas pelo Serviço de Patologia do HULW/UFPB.

João Pessoa, 05 de Dezembro de 2019.



Prof. Dr. Claudio Roberto Bezerra dos Santos
Pesquisador Responsável

ANEXO III – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ANÁLISE ANATO-PATOLÓGICA DE LESÕES CUTÂNEAS DE PACIENTES COM DOENÇA PSORIÁTICA DO ESTADO DA PARAÍBA

Pesquisador: Claudio Roberto Bezerra dos Santos

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 29125520.8.0000.8069

Instituição Proponente: UFPB - Centro de Ciências Médicas/CCM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.003.420

Apresentação do Projeto:

A população alvo será constituída por pacientes pediátricos e adultos portadores da doença psoriática atendidos no serviço de psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Paraíba (HULW/UFPB). Este estudo transversal incluirá o tecido de 109 pacientes de ambos os sexos, com tipos variados de psoríase confirmados através de biópsia, com ou sem tratamento tópico ou sistêmico. Os dados demográficos foram coletados a partir da análise dos prontuários de cada paciente: sexo, idade, cor da pele, parentesco/hereditariedade, tipo de lesão, idade de início, idade da primeira lesão, lesão inicial/atual, comorbidades, dor articular, quantidade dos leucócitos totais, tipo de tratamento e terapia utilizada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Este projeto tem como objetivo avaliar do perfil clínico, hematológico e histopatológico de pacientes com doença psoriática atendidos no serviço de referência de diagnóstico e tratamento de psoríase no Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

Objetivo Secundário:

Classificar os pacientes de acordo com gênero, idade, sexo, cor da pele, idade de surgimento das

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br



UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 4.003.420

primeiras lesões psoriasiformes, lesão inicial e atual, comorbidades (diabetes do tipo II, tabagismo, doença cardiovascular/medida de pressão arterial, transtornos psicológicos e perda da qualidade de vida) com doença psoriática; Descrever alterações histopatológicas no que tange o infiltrado neutrofílico e alterações da matriz

extracelular; Verificar possíveis alterações na polarização de macrófagos (M1/M2) nas amostras teciduais dos pacientes; Correlacionar a presença da interleucina-6 (IL-6) com as alterações histopatológicas e clínicas; Detectar a IL-6 de acordo com tipo de tratamento utilizado pelo paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos da punção do tecido não serão levados em consideração, visto que, todas as amostras serão obtidas da biópsia que obrigatoriamente todo paciente suspeito de psoríase deve fazer. Os blocos de tecidos serão retirados do Departamento de Patologia do Ambulatório do HULW/UFPB. Poderá também haver um certo receio por parte dos pacientes sobre suas informações pessoais serem reveladas. No entanto, a equipe responsável pelo estudo se compromete a minimizar os riscos se utilizando das técnicas usuais para coleta de amostras e, se valendo de princípios éticos para prevenir vazamento de informações.

Benefícios:

Os benefícios desta pesquisa consistem na descrição das características clínicas, parâmetros laboratoriais (ex. dados hematológicos), genéticos e principalmente comparativo dos parâmetros anatopatológicos citados nos objetivos específicos anteriormente. Vale salientar que tais informações são de grande interesse da comunidade científica e podem contribuir para o melhor entendimento da clínica desses pacientes acometidos por

doença psoriática comparado com indivíduos saudáveis. A partir do relato dos parâmetros clínico, laboratorial, histológico e genético dos pacientes atendidos no ambulatório de psoríase do HULW/UFPB, o grupo de pesquisa que se propõe a realizar o estudo estará fornecendo informações relevantes sobre uma população não caucasiana e, assim, contribuir para o incremento de terapias para tratar psoríase em países latino americanos como o Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os dados sociodemográficos e clínicos serão coletados com base na pesquisa em registro clínico-hospitalar dos prontuários dos pacientes atendidos no Serviço de Referência do HULW/UFPB, no período compreendido entre janeiro de 2015 a junho de 2019, tratando-se, portanto, de uma pesquisa documental. Já o estudo anatopatológico dos tecidos extraídos para biópsia será

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br



UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 4.003.420

realizado logo após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética até o mês de dezembro de 2019. A análise dos dados demográficos e clínicos será realizada pela mestrandia, com auxílio da enfermeira responsável do Serviço, sendo todo este processo supervisionado pela colaboradora Profa. Dra. Esther Bastos Palitot, dermatologista,

Chefe do Serviço de Psoríase do HULW/UFPB e professora do curso de Medicina/CCM/UFPB. É importante salientar que a coleta dos dados sociodemográficos, clínicos e avaliação histopatológica e imuno-histoquímica só serão iniciadas após apreciação e aprovação do presente projeto pelo Comitê de Ética responsável. As biópsias foram realizadas pelo médico patologista para o diagnóstico da Psoríase, no Departamento de Patologia do HULW/UFPB, em João Pessoa-PB. As amostras foram coletas de uma lesão psoriática francamente ativa, considerada lesão alvo. Os 109 blocos dos pacientes que serão utilizados nesta pesquisa apresentaram lesões do tipo vulgar (placas pequenas e grandes), pustulosa (palmar e plantar), ungueal e eritrodérmica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram devidamente apresentados (Projeto completo, Folha de Rosto com as assinaturas, anuência da Gerência de Ensino e Pesquisa (HULW) e Solicitação de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido/Assentimento) redigidos em conformidade com a Resolução CNS nº 466/2012.

Recomendações:

Recomenda-se que o pesquisador responsável e colaboradores, CUMPRAM, EM TODAS AS FASES DO ESTUDO, A METODOLOGIA PROPOSTA E APROVADA PELO CEP-CCM.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa apresenta delineamento metodológico adequado e atende as recomendações éticas da Resolução que envolve seres humanos (Resolução 466/12, Conselho Nacional de Saúde). Deste modo encontra-se apta à aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto foi aprovado em reunião ordinária do CEP/CCM, em 30/04/2020.

Recomendamos acessar o Parecer Consubstanciado emitido por este CEP, disponível em sua página na Plataforma Brasil. O Manual Funcionalidades, da Aba Pesquisador na Plataforma Brasil, contém instruções de como localizar o parecer.

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br



UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA / CCM



Continuação do Parecer: 4.003.420

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1537353_E1.pdf	08/04/2020 12:03:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Emenda.docx	08/04/2020 10:36:37	Claudio Roberto Bezerra dos Santos	Aceito
Outros	Certidao.pdf	10/02/2020 17:37:55	Claudio Roberto Bezerra dos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.docx	10/02/2020 17:16:20	Claudio Roberto Bezerra dos Santos	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA.pdf	10/02/2020 15:23:48	Claudio Roberto Bezerra dos Santos	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	10/02/2020 15:22:18	Claudio Roberto Bezerra dos Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 02 de Maio de 2020

Assinado por:
Cristina Wide Pissetti
(Coordenador(a))

Endereço: Centro de Ciências Médicas, 3º andar, Sala 14 - Cidade Universitária Campus 1

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7308

E-mail: comitedeetica@ccm.ufpb.br