



Uma abordagem geral da Psoríase: revisão de literatura

An overview of Psoriasis: literature review

Una visión general de la Psoriasis: revisión de la literatura

Juliana Peres Pimentel¹, Rafaella de Almeida Vieira¹, Gabriella de Almeida Vieira¹, Bruna Simões Lacerda¹, Raquel do Nascimento Almeida¹, Laura Certório Campos Lisboa¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Psoríase. **Revisão bibliográfica:** A psoríase é uma doença sistêmica crônica imunomediada que afeta aproximadamente 100 milhões de pessoas em todo o mundo. A doença parece ser o resultado de uma interação desregulada entre células imunes, queratinócitos da pele e o ambiente, levando a um processo inflamatório persistente modulado por células T ativadas e citocinas pró-inflamatórias. A psoríase está associada ao aumento do risco de comorbidades, incluindo, mas não limitado a artrite psoriática, doença cardiovascular, diabetes mellitus, obesidade, doença inflamatória intestinal e doença hepática gordurosa não alcoólica em comparação com a população em geral. **Considerações finais:** A psoríase é um problema de saúde pública global, sendo uma doença inflamatória sistêmica crônica da pele com forte predisposição genética e traços patogênicos autoimunes. Seu tratamento em casos leves é realizado com agentes tópicos como por exemplo, Calcipotriol, Inibidores de Calcineurina, Tretinoína, glicocorticóide e fototerapia. Já em casos moderados a graves utiliza-se terapias sistêmicas convencionais como o Metorexato, a Ciclosporina e Acitretina, além de biológicos que podem ser usados na falha das terapias convencionais.

Palavras-chave: Psoríase, Dermatologia, Doença crônica.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Psoriasis. **Bibliographic review:** Psoriasis is a chronic, immune-mediated systemic disease that affects approximately 100 million people worldwide. The disease appears to be the result of a dysregulated interaction between immune cells, skin keratinocytes and the environment, leading to a persistent inflammatory process modulated by activated T cells and pro-inflammatory cytokines. Psoriasis is associated with an increased risk of comorbidities, including, but not limited to, psoriatic arthritis, cardiovascular disease, diabetes mellitus, obesity, inflammatory bowel disease, and nonalcoholic fatty liver disease compared to the general population. **Final considerations:** Psoriasis is a global public health

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

problem, being a chronic systemic inflammatory skin disease with strong genetic predisposition and autoimmune pathogenic traits. Its treatment in mild cases is performed with topical agents such as Calcipotriol, Calcineurin Inhibitors, Tretinoin, glucocorticoid and phototherapy. In moderate to severe cases, conventional systemic therapies such as Methotrexate, Cyclosporine and Acitretin are used, in addition to biologicals that can be used in the failure of conventional therapies.

Key words: Psoriasis, Dermatology, Chronic disease.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Psoriasis. **Revisión bibliográfica:** La psoriasis es una enfermedad sistémica crónica inmunomediada que afecta aproximadamente a 100 millones de personas en todo el mundo. La enfermedad parece ser el resultado de una interacción desregulada entre las células inmunitarias, los queratinocitos de la piel y el medio ambiente, lo que lleva a un proceso inflamatorio persistente modulado por células T activadas y citocinas proinflamatorias. La psoriasis se asocia con un mayor riesgo de comorbilidades que incluyen, entre otras, artritis psoriásica, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad del hígado graso no alcohólico en comparación con la población general. **Consideraciones finales:** La psoriasis es un problema de salud pública mundial, siendo una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de la piel con una fuerte predisposición genética y rasgos patogénicos autoinmunes. Su tratamiento en casos leves se realiza con agentes tópicos como Calcipotriol, Inhibidores de Calcineurina, Tretinoína, Glucocorticoides y Fototerapia. En casos moderados a severos se utilizan terapias sistémicas convencionales como Metorexato, Ciclosporina y Acitretina, además de biológicos que pueden ser utilizados en caso de falla de las terapias convencionales.

Palabras clave: Psoriasis, Dermatología, Enfermedad crónica.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica crônica imunomediada que afeta aproximadamente 0,5% a 11,4% dos adultos e cerca de 1,4% das crianças em todo o mundo, ou seja, aproximadamente mais de 100 milhões de pessoas globalmente (FU Y, et al., 2018; GIROLOMONI G, et al., 2017). Foi designada uma doença grave não transmissível pela Organização Mundial da Saúde e sua prevalência crescente representa um fardo substancial para a saúde pública global (DAND N, et al., 2020).

Os primeiros sintomas da doença podem aparecer em qualquer idade. Existem dois tipos de psoríase, dependendo do início dos sintomas: tipo I de início precoce, com pico de incidência entre os 18 e 39 anos, e tipo II de início tardio, que começa acima dos 40 anos (em média aos 50 anos) (DOPYTALSKA K, et al., 2021).

A doença parece ser o resultado de uma interação desregulada entre células imunes, queratinócitos da pele e o ambiente, levando a um processo inflamatório persistente modulado por células T ativadas e citocinas pró-inflamatórias. É caracterizada por hiperproliferação de queratinócitos devido a um aumento do turnover e vasodilatação, resultando em pele espessada, em chamas, coberta por escamas prateadas poliestratificadas (FERRELI C, et al., 2018).

A psoríase tem três características histológicas principais: hiperplasia epidérmica; vasos sanguíneos dilatados e proeminentes na derme; e um infiltrado inflamatório de leucócitos, predominantemente na derme. É caracterizada por placas eritematosas bem demarcadas cobertas por escamas branco-prateadas, ocorrendo tipicamente em uma distribuição simétrica envolvendo os cotovelos, joelhos, tronco e couro cabeludo. Não se limitando apenas à pele, a psoríase também afeta articulações e unhas (KORMAN NJ, 2020; TOKUYAMA M e MABUCHI T, 2020).

A psoríase é dividida principalmente em três tipos clínicos: psoríase vulgar, artrite psoriática e Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG). A psoríase está associada ao aumento do risco de comorbidades, incluindo,

mas não limitado a artrite psoriática, doença cardiovascular, diabetes mellitus, obesidade, doença inflamatória intestinal e doença hepática gordurosa não alcoólica em comparação com a população em geral (KORMAN NJ, 2020).

Devido a sua alta prevalência, comprometimento de qualidade de vida, comorbidades associadas e custos substanciais aos serviços de saúde torna-se imperativo o reconhecimento e tratamento adequado da psoríase. O objetivo do estudo foi analisar as características da Psoríase.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A psoríase está entre as poucas doenças não transmissíveis que a Organização Mundial da Saúde identificou como um grande problema de saúde global. É uma doença inflamatória sistêmica crônica da pele com forte predisposição genética e traços patogênicos autoimunes que afeta aproximadamente 3% ou 7,5 milhões de pessoas nos Estados Unidos (BOEHNCKE WH, 2018; SINGH R, et al., 2021; RENDON A e SCHAKEL K, 2019).

Em todo o mundo, a psoríase tem uma prevalência de aproximadamente 1,99% no leste da Ásia, 1,92% na Europa Ocidental e 1,10% nos países de alta renda do sul da América Latina. A psoríase ocorre igualmente em homens e mulheres e tem uma idade bimodal de pico de ocorrência: entre 20-30 e 60-70 anos (SINGH R, et al., 2021).

Patogênese, fatores de risco e doenças associadas

A psoríase é uma doença genética multifatorial para a qual os fatores genéticos explicam cerca de 70% da suscetibilidade à doença. Uma maior incidência de psoríase nas famílias tem sido relatada em todo o mundo. Em estudos com gêmeos, os gêmeos monozigóticos têm uma suscetibilidade à psoríase 2 a 3 vezes maior do que os gêmeos zigóticos duplos. A patogênese subjacente da psoríase resulta de uma interação entre vários fatores genéticos e ambientais. Mais de 80 *genes de leucócitos humanos* (HLA) estão associados à psoríase, e *HLA-C*06:02* tem a associação mais forte (SINGH R, et al., 2021; OGAWA K e OKADA Y, 2020).

As respostas imunes inatas e adaptativas são responsáveis pelo desenvolvimento da inflamação psoriática, enquanto as respostas imunes inatas são mais significativas na psoríase do tipo placa (PETIT RG, et al., 2021).

O início do tipo mais comum de psoríase, a psoríase vulgar ou em placa, é desencadeado quando fatores genéticos e/ou ambientais ativam células dendríticas plasmocitóides. As células dendríticas plasmocitóides ativadas secretam Interferon-alfa (IFN-alfa), que ativa células dendríticas mielóides e citocinas pró-inflamatórias, incluindo IFN-gama, fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL) IL-1b e IL-6. Subsequentemente, células dendríticas mielóides estimuladas produzem IL-12 e IL-23, o que resulta na ativação de células T auxiliares Th1 e Th17 e na síntese de outras citocinas, como IL-17A, IL-17F e IL-22. Muitas dessas citocinas estimulam a hiperproliferação de queratinócitos, que perpetua um ciclo de inflamação crônica. Os queratinócitos ativados também funcionam como células imunes. Eles produzem peptídeos antimicrobianos e TNF- α , que ativam ainda mais as células dendríticas (KORMAN NJ, 2020; GIROLOMONI G, et al., 2017; DOPYTALSKA K, et al., 2021; KAMATA M e TADA Y, 2020).

Múltiplos tipos de células inflamatórias estão presentes em placas, incluindo células dendríticas (DCs), células T e macrófagos, que contribuem para a patogênese da doença e impulsionam a proliferação de queratinócitos (KORMAN NJ, 2020; GIROLOMONI G, et al., 2017).

Na psoríase moderada a grave, níveis elevados de múltiplas citocinas pró-inflamatórias são encontrados não apenas em lesões cutâneas, mas também no sangue. Elevações sistêmicas dessas citocinas promovem inflamação crônica subclínica (inflamação assintomática que pode causar dano tecidual ao longo do tempo) associada a comorbidades que afetam desproporcionalmente os pacientes com psoríase, incluindo artrite psoriática (AP), doença cardiovascular (DCV), diabetes mellitus, obesidade, doença inflamatória intestinal e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (KORMAN NJ, 2020).

Os fatores ambientais que podem desencadear a psoríase incluem trauma, drogas, infecções, tabagismo, álcool e estresse. Em particular, certos medicamentos que podem exacerbar a psoríase incluem antimaláricos, bupropiona, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, captopril e fluoxetina. Arranhões e outras formas de trauma também estão associados ao aparecimento da psoríase, conhecida formalmente como fenômeno de Koebner (SINGH R, et al, 2021).

Devido ao seu mecanismo patológico, a psoríase é considerada uma doença sistêmica na qual os níveis de múltiplas interleucinas pró-inflamatórias estão elevados. Aproximadamente 30% dos pacientes com psoríase desenvolvem artrite psoriática. A Psoríase é uma característica comum de muitas doenças inflamatórias imunomediadas em diferentes especialidades médicas como artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, doença renal crônica, uveíte, distúrbios psiquiátricos, síndrome metabólica e esclerose múltipla (BOEHNCKE WH, 2018; FU Y, et al., 2018; DOPYTALSKA K, et al., 2021).

A doença cardiovascular envolve vias de sinalização de células T comuns ao processo inflamatório da psoríase. Um estado de inflamação de baixo grau pode ser um fator que contribui para a redução da expectativa de vida em pacientes com psoríase. Cada vez mais evidências mostram que a psoríase aumenta o risco relativo de aterosclerose (cerca de 25%) e é independente de fatores de risco, como tabagismo, obesidade e hiperlipidemia. Pacientes com um curso de psoríase por mais de 8 anos são mais propensos a desenvolver aterosclerose do que pacientes sem psoríase (SU W, et al., 2021; RONHOLT K e IVERSEN L, 2017; MASSON W, et al., 2020).

Tipos de psoríase

A psoríase vulgar corresponde a cerca de 90% que se caracteriza por ser crônica e em placas. As manifestações clínicas clássicas são placas nitidamente demarcadas, eritematosas, pruriginosas cobertas de escamas prateadas. As placas podem coalescer e cobrir grandes áreas da pele. As localizações comuns incluem o tronco, as superfícies extensoras dos membros e o couro cabeludo (RENDON A e SCHAKEL K, 2019; KAMIYA K, et al., 2019).

O envolvimento do couro cabeludo ocorre em 45-56% dos indivíduos com psoríase. Está tipicamente entre as primeiras áreas afetadas do corpo, com a frequência de formação de lesões aumentando com a duração da doença. O diagnóstico da psoríase do couro cabeludo pode ser retardado devido à sobreposição de características com outros distúrbios papuloescamosos do couro cabeludo, particularmente a dermatite seborreica. As lesões de psoríase no couro cabeludo são geralmente assimétricas e bem demarcadas e exibem descamação branco-prateada (MEROLA JF, et al., 2018).

Também chamada de psoríase flexural, a psoríase inversa afeta localizações intertriginosas e é caracterizada clinicamente por placas e placas eritematosas levemente erosivas (RENDON A e SCHAKEL K, 2019; OLEJNICZAK-STARUCH I, et al., 2021).

A psoríase gutata é uma variante com início agudo de pequenas placas eritematosas. Geralmente afeta crianças ou adolescentes e é frequentemente desencadeada por infecções estreptocócicas das amígdalas do grupo A. Cerca de um terço dos pacientes com psoríase gutata desenvolverá psoríase em placas ao longo da vida adulta (RENDON A e SCHAKEL K, 2019; FU Y, et al., 2018).

A psoríase pustulosa é caracterizada por múltiplas pústulas estéreis coalescentes. A psoríase pustulosa pode ser localizada ou generalizada. Dois fenótipos localizados distintos foram descritos: Psoríase Pustulosa Palmoplantaris (PPP) e acrodermatite contínua de Hallopeau (SCA). Ambos afetam as mãos e os pés; A PPP é restrita às palmas das mãos e plantas dos pés, e a SCA está localizada mais distalmente nas pontas dos dedos das mãos e dos pés, e afeta o aparelho ungueal. A psoríase pustulosa generalizada apresenta um curso agudo e rapidamente progressivo caracterizado por vermelhidão difusa e pústulas subcórneas, e é frequentemente acompanhada por sintomas sistêmicos (RENDON A e SCHAKEL K, 2019; OLEJNICZAK-STARUCH I, et al., 2021).

A psoríase eritrodérmica é uma condição aguda na qual mais de 90% da superfície total do corpo é eritematosa e inflamada. A eritrodermia pode se desenvolver em qualquer tipo de psoríase e requer tratamento de emergência (RENDON A e SCHAKEL K, 2019).

Tratamento

Como a psoríase é uma doença crônica, geralmente é necessária uma terapia de longo prazo. Cem anos atrás, a psoríase foi reconhecida como uma condição da pele recorrente e remitente para a qual a remissão temporária, mas não a cura, era possível com tratamento. Embora a cura permaneça indefinida, o tratamento da psoríase como uma doença de pele isolada é amplamente visto como uma abordagem ultrapassada. A condição agora é aceita como uma doença inflamatória sistêmica imunomediada associada a várias comorbidades, incluindo artrite psoriática, transtornos do humor e doenças cardiovasculares. Ao selecionar a terapia, vários fatores devem ser considerados além da extensão e gravidade clínica do envolvimento cutâneo. Estes incluem fenótipo da psoríase e história de tratamento anterior, gravidade clínica e impacto psicossocial, presença de artrite psoriática e outras comorbidades, medicamentos concomitantes, planos de concepção e, claro, preferências individuais e objetivos de tratamento. Uma abordagem eficaz ao tratamento é holística, reconhecendo a natureza multifacetada da doença, e deve ser flexível à medida que esta doença crônica evolui e as necessidades do paciente mudam ao longo do tempo (PETIT RG, et al., 2021; REID C e GRIFIFITHS CEM, 2020).

Dependendo de diferentes fatores, como gravidade da doença ou comorbidades, existe uma ampla gama de tratamentos que apresentam respostas diferentes dependendo do paciente. Existem diferentes graus de psoríase, medidos por diferentes fatores, como gravidade das lesões, porcentagem de área de superfície afetada e qualidade de vida. Um dos critérios mais utilizados é o Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI), sendo o mais preciso. O PASI permite comparações entre ensaios clínicos e avalia objetivamente a eficácia de diferentes medicamentos antipsoriáticos (PETIT RG, et al., 2021; GRAN F, et al., 2020).

Seguindo esses critérios, existem vários graus de psoríase, desde a psoríase leve a moderada a grave. Quase 80% dos pacientes com psoríase têm psoríase leve a moderada, que pode ser tratada com tratamentos tópicos. Quanto ao tratamento tópico, principalmente para psoríase leve ou moderada, inclui pomadas (por exemplo, calcipotriol, inibidores de calcineurina, tretinoína, glicocorticoide), banho medicamentoso com diástase ou extratos de ervas e fototerapia. A fototerapia é um tratamento eficaz, seguro e acessível, sem efeitos colaterais sistêmicos, em contraste com agentes biológicos ou outras drogas, especialmente para psoríase em placas estável. Além disso, a fototerapia pode ser combinada com agentes biológicos para o tratamento da psoríase grave (PETIT RG, et al., 2021; ZHANG P e WU MX, 2018).

O Calcipotriol, um análogo da vitamina D3, mostrou-se eficaz na redução da proliferação e indução da diferenciação dos queratinócitos epidérmicos, indicando potencial eficácia quando usado topicamente para a psoríase. O Calcipotriol pode proteger contra a atrofia dérmica induzida por corticosteroides. A irritação local no local de aplicação afeta até 20% dos pacientes e pode levar à descontinuação. O Calcitriol análogo da vitamina D tende a ser menos irritante que o calcipotriol e, portanto, pode ser mais bem tolerado na face e nos locais de flexão. A combinação de calcipotriol e valerato de betametasona como pomada, creme, gel ou, mais recentemente, uma preparação em spray de espuma, provou ser uma preparação tópica altamente eficaz para a psoríase (REID C e GRIFIFITHS CEM, 2020).

Atualmente, o Metotrexato é recomendado como terapia de primeira linha para a maioria das pessoas com psoríase elegíveis para tratamentos sistêmicos. Também é eficaz para a artrite psoriática. É normalmente administrado como uma dose oral uma vez por semana. A suplementação de ácido fólico é recomendada ao prescrever metotrexato. O uso de ácido fólico também pode diminuir os efeitos colaterais gastrointestinais e mucosos do metotrexato, ao mesmo tempo que tem um efeito protetor contra hepatotoxicidade. Seu mecanismo de ação específico permanece incerto. Acredita-se que exerça um efeito anti-inflamatório através das vias da adenosina. Alguns dos efeitos imunomoduladores são mediados pela inibição da síntese de ácidos nucleicos em queratinócitos e células T ativadas. (REID C e GRIFIFITHS CEM, 2020; OSMANCEVIC A e STAHL M, 2017).

Hoje, há evidências substanciais da eficácia da Ciclosporina na psoríase vulgar, mas seu uso é limitado por um índice terapêutico relativamente estreito. Nefrotoxicidade e hipertensão são os riscos comuns mais significativos da Ciclosporina. O risco de nefrotoxicidade está diretamente relacionado à dose e duração da ciclosporina. Assim, cursos curtos únicos ou intermitentes de até 16 semanas são recomendados para limitar

a nefrotoxicidade. A Ciclosporina é particularmente eficaz para pacientes que precisam de controle rápido ou de curto prazo da doença (por exemplo, um surto de psoríase), têm pustulose palmoplantar ou estão considerando a concepção e a terapia sistêmica não pode ser evitada (REID C e GRIFIFITHS CEM, 2020; YANG K, et al., 2021).

A importância da vitamina A na manutenção da pele saudável foi reconhecida há mais de 100 anos. Drogas sintéticas de vitamina A, retinóides, foram posteriormente desenvolvidas e testadas para uma variedade de doenças de pele. A Acitretina é amplamente utilizada na psoríase. O mecanismo preciso de ação não é compreendido. Acredita-se que interfira com a expressão do gene do receptor do fator de crescimento epidérmico que reduz a proliferação e diferenciação das células epidérmicas a uma taxa normal. Efeitos anti-inflamatórios adicionais podem ser mediados pelo óxido nítrico. Há uma variabilidade considerável na eficácia relatada da acitretina e esta tende a funcionar melhor para as variantes pustulosas e eritrodérmicas menos comuns da psoríase (REID C e GRIFIFITHS CEM, 2020; PETIT RG, et al., 2021).

Os produtos biológicos são um subgrupo de medicamentos compostos por grandes moléculas de proteínas complexas, incluindo anticorpos monoclonais e proteínas de fusão do receptor. Ao contrário dos sistêmicos tradicionais que são tomados por via oral, estes são administrados por via parenteral, pois de outra forma seriam degradados pelo trato gastrointestinal. Estes visam componentes específicos do sistema imunológico que estão envolvidos na patogênese da psoríase. Os biológicos são indicados para a psoríase moderada a grave que não respondeu às terapias sistêmicas convencionais. Pacientes com doença de extensão leve ou limitada geralmente recebem terapia tópica em primeira instância. Se isso não for suficiente, eles são considerados como portadores de doença moderada-grave e fototerapia ou terapias sistêmicas convencionais (Metorexato, ciclosporina, acitretina) são usadas em seguida. (REID C e GRIFIFITHS CEM, 2020; YANG K, et al., 2021).

Com o advento dos biológicos, o tratamento da psoríase mudou drasticamente devido à sua alta eficácia e segurança tolerável. Nenhuma definição sobre biológicos para psoríase os categoriza em terapias antigas e novas. No entanto, o grupo mais antigo de biológicos engloba moléculas que visam a ativação e migração de células T, Alefacept e Efalizumab. Portanto, produtos biológicos direcionados ao TNF- α foram desenvolvidos e são frequentemente chamados de biológicos de primeira geração: Etanercept, Infliximabe e Adalimumabe. Os biológicos de segunda geração surgiram a partir de 2009 com anticorpos direcionados à via IL-23/Th17. Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab e Guselkumab receberam a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, e mais estão em desenvolvimento clínico tardio para a psoríase: Tildrakizumab e Risankizumab (RONHOLT K e IVERSEN L, 2017; ROSZKIEWICZ M, et al., 2020; KAMATA M e TADA Y, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A psoríase é um problema de saúde pública global, sendo uma doença inflamatória sistêmica crônica da pele com forte predisposição genética e traços patogênicos autoimunes. Seu tratamento em casos leves é realizado com agentes tópicos como por exemplo, Calcipotriol, Inibidores de Calcineurina, Tretinoína, glicocorticóide e fototerapia. Já em casos moderados a graves utiliza-se terapias sistêmicas convencionais como o Metorexato, a Ciclosporina e Acitretina, além de biológicos que podem ser usados na falha das terapias convencionais.

REFERÊNCIAS

1. BOEHNCKE WH. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol*, 2018; 9: 579.
2. DAND N, et al. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*, 2020; 100(3): adv00030.
3. DOPYTALSKA K, et al. The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(17): 9294.
4. FERRELLI C, et al. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol Venereol*, 2018; 153(2):173-184.
5. FU Y, et al. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2018; 154(12): 1417-1423.

6. GIROLOMONI G, et al. The role of IL-23 and the IL-23/T_H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31(10): 1616-1626.
7. GRAN F, et al. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med*, 2020; 93(1): 97-110.
8. KAMATA M e TADA Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(5): 1690.
9. KAMIYA K, et al. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(18): 4347.
10. KORMAN NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*, 2020; 182(4): 840-848.
11. MASSON W, et al. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther*, 2020; 37(5): 2017-2033.
12. MEROLA JF, et al. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther*, 2018; 31(3): e12589.
13. OGAWA K e OKADA Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*, 2020; 99(1): 2-8.
14. OLEJNICZAK-STARUCH I, et al. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(8): 3998.
15. OSMANCEVIC A e STAHL M. Treatment of psoriasis: before and now. *Lakartidningen*, 2017; 114: EU6Y.
16. PETIT RG, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(9): 4983.
17. REID C e GRIFIFITHS CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol*, 2020; 100(3): adv00032.
18. RENDON A e SCHAKEL K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6): 1475.
19. RONHOLT K e IVERSEN L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 2017; 18(11): 2297.
20. ROSZKIEWICZ M, et al. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med*, 2020; 27(3): 335-342.
21. SINGH R, et al. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(23): 12793.
22. SU W, et al. Exploring the Pathogenesis of Psoriasis Complicated With Atherosclerosis *via* Microarray Data Analysis. *Front Immunol*, 2021; 12: 667690.
23. TOKUYAMA M e MABUCHI T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(20): 7488.
24. YANG K, et al. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*, 2021; 22(2): 173-192.
25. ZHANG P e WU MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*, 2018; 33(1): 173-180.