

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2016/2017

Tratamento da Psoríase em doentes com Hepatite C

Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica

Autor: Alexandra Rocha

Orientador: Prof. Doutor Tiago Torres

Porto, Junho de 2017

Tratamento da Psoríase em doentes com Hepatite C

Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Ano Letivo 2016/2017

Autor:

Nome Completo: Alexandra Mesquita Pinto da Rocha

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Nº de aluno: 201001297

Contacto Telefónico: +351916344677

Correio Eletrónico: Al.mprocha@gmail.com

Orientador:

Nome Completo: Tiago da Costa Ferreira Torres

Grau académico: Doutorado

Título profissional: Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia e Responsável pela Consulta de Psoríase do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto, Assistente de Dermatologia do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Índice

<u>Agradecimentos</u>	<u>4</u>
<u>Abstract</u>	<u>5</u>
<u>Resumo</u>	<u>6</u>
<u>Lista de abreviaturas</u>	<u>7</u>
<u>Introdução</u>	<u>8</u>
<u>Psoríase</u>	<u>9</u>
<u>Hepatite C</u>	<u>12</u>
<u>Abordagem terapêutica em doentes com Psoríase e Hepatite C</u>	<u>15</u>
<u>Terapias tópicas</u>	<u>17</u>
<u>Fototerapia</u>	<u>18</u>
<u>Terapias sistémicas</u>	<u>18</u>
<u>Terapias biológicas</u>	<u>21</u>
<u>Conclusão</u>	<u>26</u>
<u>Bibliografia</u>	<u>27</u>

Agradecimentos

Quero expressar a minha enorme gratidão ao Dr. Tiago Torres, antes de mais por ter aceitado orientar a minha tese de Mestrado, mas principalmente pela sua inextinguível disponibilidade, interesse e genuína preocupação, bem como ao Dr. Filipe Nery pela orientação e revisão crítica de conteúdos.

Não posso também deixar de agradecer aos meus pais e irmã por todo o apoio e colaboração prestados, não só nesta última fase, mas ao longo de todo o curso.

Por fim, deixo um agradecimento aos meus amigos, pelo suporte incondicional de todos os dias.

Abstract

Psoriasis is one of the most relevant dermatologic conditions. Despite this, it is recognized as more than just a cutaneous disease; it is considered a chronic systemic inflammatory condition arising from a relationship between inadequate responses by innate and adaptive immune systems, genetics and several triggers and risk factors. Hepatitis C is an infection caused by the hepatitis C virus (HCV) that attacks the liver and leads to inflammation. It is one of the main causes of chronic liver disease and a public health problem all around the world.

Given the worldwide distribution of HCV, it is not uncommon to find patients in daily clinical practice with both psoriasis and hepatitis C. Treating psoriasis in patients with concomitant HCV infection represents a special challenge. Not only because psoriasis can be triggered or exacerbated by traditional interferon-based treatment regimens for hepatitis C but also because many psoriasis therapies are potentially hepatotoxic, immunosuppressive or both and may be hazardous in patients with hepatitis C.

The advent of new direct-acting antivirals with sustained virological response and improved tolerability will open the door for all-oral, interferon-free regimens. In the new era of these drugs there will be hopefully a renewed interest concerning the treatment of psoriasis with concomitant HCV infection and an opportunity to consider treating hepatitis C first and then psoriasis in these patients.

There are few evidence-based studies addressing the treatment of psoriasis with systemic therapy in patients with liver disease, so more studies are needed. It is also suggested that dermatologists co-treat these patients with liver specialists and consider monitoring viral loads during treatment.

This bibliographic review was written based on the research of clinical studies and scientific articles published in English between 1974 and 2017 on treating psoriasis in patients with concomitant HCV infection using MEDLINE - PubMed database. It intends to summarize the most relevant aspects, as well as updated information regarding common psoriasis therapies and liver toxicity.

Key-words: Psoriasis; Hepatitis C; Psoriasis and Hepatitis C; Topical therapy; Phototherapy; Systemic therapy

Resumo

A psoríase é uma das condições dermatológicas mais relevantes. Apesar disso é reconhecida como sendo mais do que apenas uma doença cutânea; é considerada uma condição inflamatória sistêmica crônica, decorrente de respostas inadequadas do sistema imunológico inato e adaptativo, genética e vários fatores desencadeantes e de risco. A hepatite C é uma infecção causada pelo vírus da hepatite C (VHC) que afeta o fígado e conduz a inflamação. É uma das principais causas de doença hepática crônica e um problema de saúde pública em todo o mundo.

Dada a distribuição mundial do VHC, não é raro encontrar na prática clínica diária doentes com psoríase e hepatite C concomitante. O tratamento da psoríase nestes doentes representa um desafio especial. Não só porque a psoríase pode ser desencadeada ou exacerbada pelos regimes tradicionais de tratamento para a hepatite C baseados no interferão, mas também porque muitas terapias da psoríase são potencialmente hepatotóxicas, imunossupressoras ou ambas, e podem ser perigosas em pacientes com infecção pelo VHC.

O advento de novos antivirais de ação direta, com resposta virológica sustentada e tolerabilidade melhorada, abrirá a porta para os regimes orais, sem interferão. Na nova era destes fármacos haverá esperançosamente um interesse renovado no tratamento da psoríase com concomitante infecção pelo VHC e uma oportunidade de considerar tratar a hepatite C em primeiro lugar e posteriormente a psoríase nestes pacientes.

Existem poucos estudos baseados em evidências que abordem o tratamento da psoríase com terapia sistêmica em doentes hepáticos, pelo que são necessários mais estudos. Também é sugerido que dermatologistas co-tratem esses doentes com hepatologistas e considerem a monitorização das cargas virais durante o tratamento.

Esta revisão bibliográfica foi escrita com base na pesquisa de estudos clínicos e artigos científicos publicados em inglês, entre 1974 e 2017, sobre o tratamento da psoríase em pacientes com infecção concomitante pelo VHC, usando o banco de dados MEDLINE-PubMed. Pretende resumir os aspectos mais relevantes, bem como informações atualizadas sobre as terapêuticas comuns da psoríase e a sua toxicidade hepática.

Palavras-chave: Psoríase; Hepatite C; Psoríase e Hepatite C; Terapia tópica; Fototerapia; Terapia sistêmica

Lista de abreviaturas

ADAs - Antivirais de ação direta

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteróides

BSA - *Body Surface Area*

CHC - Carcinoma Hepatocelular

IMC- Índice de Massa Corporal

IFN- α - Interferão alfa

IFN- α PEG - Interferão alfa peguilado

IFN- γ - Interferão gama

IL- Interleucina

PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*

PGA - *Physician Global Assessment*

PSORS1 - Psoríase de suscetibilidade Locus 1

PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*

RBV - Ribavirina

RVS - Resposta Viroológica Sustentada

Th-17 - Células T helper 17

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

VHB - Vírus da Hepatite B

VHC - Vírus da Hepatite C

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

A psoríase vê hoje ser-lhe reconhecida uma complexidade que extravasa a de uma simples doença inflamatória cutânea crónica, uma vez que, embora afete primariamente a pele, são-lhe associadas múltiplas comorbilidades que permitem a sua categorização como uma condição inflamatória sistémica crónica [1], que se estima que afete cerca de 2% da população mundial [2,3]. O arsenal terapêutico disponível para o tratamento da psoríase engloba, para além de terapias tópicas e fototerapia, fármacos sistémicos convencionais e biológicos. A escolha de um tratamento sistémico tem implicações ligadas não só às características do paciente em particular, como às do próprio fármaco, acarretando muitas vezes um potencial imunossupressor e/ou hepatotóxico [4].

Por seu lado, a hepatite C é uma doença infecciosa causada pelo vírus da hepatite C (VHC) que atinge o fígado e conduz a inflamação. O processo agudo é auto-limitado, raramente causa insuficiência hepática, contudo, geralmente leva à infeção crónica. Esta, por sua vez, pode conduzir a cirrose, doença hepática terminal, carcinoma hepatocelular (CHC) e, eventualmente, a necessidade de transplante hepático. O VHC é assim a principal causa de doenças progressivas do fígado e um problema de saúde pública em todo o mundo, com cerca de 150-180 milhões de pessoas infetadas [5-7]. Durante muitos anos, o tratamento *standard* da hepatite C foi interferão-alfa (IFN- α) e ribavirina (RBV), com taxas de resposta a rondar os 50%, de acordo com o genótipo, e com associação a efeitos adversos significativos [8]. Nos últimos anos, iniciou-se uma revolução no tratamento da hepatite C crónica em consequência da disponibilidade de agentes antivirais de ação direta (AADs) [9], que permitem alcançar uma resposta virológica sustentada (RVS) na grande maioria dos casos e que propõem regimes de tratamento mais curtos, melhor tolerados e mais eficazes.

Como consequência da distribuição mundial do VHC, a probabilidade de encontrar na clínica diária pacientes com psoríase, que são concomitantemente infetados pelo VHC, não deve ser subestimada e o tratamento destes doentes representa um desafio particular.

Este artigo fornece uma revisão bibliográfica do tratamento da psoríase em doentes com hepatite C, incluindo uma abordagem atual, quer das terapias sistémicas disponíveis para o tratamento da psoríase, quer das terapias hodiernamente em vigor no tratamento da hepatite C e a gestão e monitorização destes pacientes na prática clínica.

Psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória crônica e sistêmica, que se estima que afete aproximadamente 2% da população mundial (2-4% da população Europeia e Norte Americana) [2,3]. Pensa-se que a idade, o sexo, a raça, a etnia e a localização geográfica (clima e exposição solar) sejam fatores que afetam a sua prevalência. Dois tipos clínicos de psoríase podem ser considerados em relação à idade de aparecimento: tipo I - início precoce (≤ 40 anos) e tipo II - início tardio (> 40 anos). Quanto ao tipo I, que responde por 70% de todos os casos, as maiores taxas de incidência são observadas entre os 16 e 22 anos, enquanto no tipo II, o pico ocorre entre os 57 e 60 anos [10].

A sua exata etiologia é desconhecida, contudo sabe-se que interações complexas entre imunidade, genética e múltiplos *triggers* e fatores de risco desempenham um papel importante na sua fisiopatologia.

É uma doença imuno-mediada, caracterizando-se por hiperproliferação da epiderme, proliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos, angiogênese com dilatação dos vasos sanguíneos, estimulação de células dendríticas e expansão e ativação de células T, em particular do subtipo células T *helper* 17 (Th-17), acompanhada da produção de citocinas cruciais na amplificação da inflamação, como a interleucina (IL)-23 e outras interleucinas, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ou o interferão gama (IFN- γ). A interação entre imunidade inata e adaptativa, o TNF- α , o eixo IL-23/células Th17 e o efeito de reações imunes noutras células da pele assumem assim o papel de mecanismos centrais da doença [11].

O avanço nas técnicas de genotipagem e o aumento dos estudos de associação têm permitido a identificação de vários genes de suscetibilidade, evidenciando uma predisposição genética para a psoríase. Estudos têm sugerido uma maior incidência da doença em parentes de primeiro e segundo grau de pacientes afetados, com um risco cinco vezes maior de a desenvolver [12], comparativamente à população em geral [13]. O alelo de suscetibilidade HLA-Cw6, não obstante ainda não se poder afirmar com exatidão se constitui um alelo *MHC* clássico ou uma variante regulatória [14,15], é aquele com maior importância na psoríase de suscetibilidade locus 1 (PSORS1) [11], acreditando-se que pode ter um papel fulcral na determinação de um início precoce da psoríase [16]. Por sua vez, pacientes com início precoce da doença têm um curso mais grave [10] e uma maior frequência de história familiar positiva [17]. Muitos outros genes associados à psoríase

têm sido descritos, sendo que, à luz das investigações mais atuais, contam-se já cerca de 40 [11], onde se incluem os genes codificadores da IL-12 e do recetor da IL-23 (IL-23R).

De entre os fatores indutores e exacerbantes da doença destacam-se o *stress* físico e emocional, trauma e agentes irritantes, infeções, clima frio e seco, tabagismo, álcool, fatores endócrinos e metabólicos e alguns fármacos, sendo frequentemente relatados, mas controversos, os beta-bloqueadores, anti-maláricos, lítio, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e IFN- α [18,19].

Manifesta-se na pele e/ou articulações, sendo reconhecidos diversos tipos de psoríase, cuja distinção é feita com base na morfologia e localização das lesões. A forma mais comum é a psoríase vulgar, também denominada psoríase em placas, correspondendo a 80-90% dos casos [11]. As lesões típicas são placas eritemato-descamativas, recobertas de escamas branco-prateadas, pouco aderentes, com tendência à simetria. Além disso, o prurido e a sensação de queimadura ocorrem em conjunto com as manifestações clínicas da doença, comprometendo a qualidade de vida do paciente [20-23]. Os locais prediletos são os cotovelos, joelhos, região sacro-coccígea, couro cabeludo, unhas, palmas e plantas. Os restantes tipos de psoríase, ocorrendo num número inferior à psoríase em placas, incluem a psoríase inversa, pustulosa, gutata e eritrodérmica.

No âmbito do diagnóstico da psoríase, cumpre sublinhar que este é habitualmente estabelecido com base em achados clínicos, sendo que a história familiar e potenciais fatores desencadeadores devem ser alvo de especial atenção por parte do médico [11]. Assim, uma minuciosa inspeção da pele, mucosas e unhas é indispensável, porquanto as características que mais fortemente sugerem o diagnóstico englobam a ocorrência do fenómeno de *Koebner*, o sinal de vela e o sinal de *Auspitz* após raspado metódico de *Brocq*, a existência de pigmentação residual após resolução das lesões e o *pitting* ungueal [11,24]. A somar ao exposto, dados relativos ao peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC), bem como a avaliação do perfil lipídico, glicemia em jejum e pressão arterial, contagem sanguínea completa, ionograma e testes de função renal e hepática podem ser considerados. Por seu turno, a avaliação da gravidade da doença, bem como da eficácia terapêutica, é feita através do Índice de Área e Severidade da Psoríase (*PASI – Psoriasis Area and Severity Index*), sendo considerado o *gold-standard* [25]. Recentemente, alguns estudos demonstraram que o produto entre a Avaliação Global do Médico (*PGA – Physician Global Assessment*) e a Área de Superfície Corporal (*BSA – Body Surface*

Area) afetada proporcionaria uma alternativa para o *PASI*, com a vantagem de ser mais fácil de aplicar e interpretar [26].

Os doentes psoriáticos parecem ter um risco aumentado de desenvolver algumas co-morbilidades, o que poderá ser explicado pela partilha de características genéticas, mecanismos imunológicos comuns, toxicidade relacionada com o tratamento e carga psicológica da doença. No seio das diversas comorbilidades identificadas, saliente-se as doenças cardiovasculares, a síndrome metabólica, a artrite psoriática, a ansiedade e a depressão, a esteatose hepática não-alcoolica, a doença de *Crohn* e linfomas [27-31].

Quanto ao tratamento, este estende-se de terapias convencionais, tais como tópicos (corticoesteróides, derivados da vitamina D, inibidores da calcineurina), fototerapia (UVB de banda estreita, PUVA: psoraleno mais UVA) e sistémicas (acitretina, ciclosporina, metotrexato, apremilast), a terapias biológicas (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab). A maioria dos pacientes, cerca de 70-80%, são afetados por formas leves de psoríase e necessitam de tratamento apenas com terapias tópicos e/ou fototerapia [32]; pacientes com psoríase mais extensa ou artrite psoriática têm maior necessidade de tratamento. Para esses pacientes, as terapias sistémicas prolongadas são muitas vezes necessárias [11,33,34]. O arsenal terapêutico sistémico disponível engloba os convencionais e os biológicos; os primeiros representam a primeira linha em pacientes com psoríase grave enquanto os segundos são reservados para os indivíduos em que os convencionais falharam, não foram tolerados ou foram contra-indicados [35-38]. Cumpre realçar que todos os fármacos sistémicos atualmente disponíveis para o tratamento da psoríase, com exceção da acitretina, são imunossupressores [39-41], e que quer a acitretina quer, sobretudo, o metotrexato têm risco substancial de toxicidade hepática [39,42,43].

Hepatite C

A hepatite C é uma doença infecciosa causada pelo VHC, um vírus de RNA de cadeia simples pertencente à família Flaviviridae [44], que atinge o fígado e conduz a inflamação, podendo originar hepatite aguda e crónica.

Estima-se que existam cerca de 150-180 milhões de portadores crónicos em todo o mundo [5-7], 350 mil dos quais morrem a cada ano por danos hepáticos associados [45]. É, assim, uma das principais doenças hepáticas crónicas mundialmente [46].

Após infeção pelo VHC, desenvolve-se uma infeção aguda, sendo a infeção primária assintomática em 60-70% dos casos. Algumas doentes são capazes de combater a infeção nesta fase e curar-se, mas a maioria, cerca de 80% [47], desenvolve uma infeção crónica, com persistência do genoma viral no sangue pelo menos 6 meses desde o início da infeção aguda. O diagnóstico da hepatite crónica baseia-se na deteção de anticorpos anti-VHC e RNA do VHC no sangue, na presença de sinais, quer por elevação das aminotransferases, quer por histologia [48].

A infeção crónica pelo VHC é por norma lentamente progressiva e pode não resultar em doença hepática clinicamente aparente em muitos doentes; de facto, para a maioria dos pacientes, o curso é benigno. Contudo, numa proporção variável de pessoas portadoras do vírus, especialmente na presença de forte necro-inflamação e/ou co-fatores de dano hepático, a doença pode evoluir da condição de hepatite crónica para cirrose e CHC. Cerca de 20% dos indivíduos cronicamente infetados desenvolve cirrose hepática num período de 20 a 30 anos após a infeção primária [47] e destes, estima-se que a cada ano 1 a 4% desenvolverão CHC e 20% irão progredir para cirrose descompensada [47]. Como consequência, a infeção crónica pelo VHC é a principal causa de transplante hepático em países desenvolvidos [49-51].

Existe uma tremenda heterogeneidade genética que é característica deste vírus. Esta diversidade viral aliada aos vários fatores que podem alterar o curso, gravidade e progressão da doença, como a idade, carga viral, co-infeção com outros vírus, estado imunológico, consumo de álcool, sobrecarga de ferro, diabetes *Mellitus* tipo 2 e resistência à insulina [52-55], são a base da infeção crónica e estão provavelmente envolvidos nos fenómenos de evasão da resposta imune e na eficácia limitada do tratamento [56-59].

Uma vez feito o diagnóstico de hepatite C, é importante identificar o genótipo. Existem atualmente 7 genótipos estabelecidos, embora exista maior alusão aos genótipos 1-6, os quais, apesar de apresentarem uma propagação global, têm origens geográficas diferentes. Os genótipos 1,2,4 e 5 são encontrados como infecções endêmicas na África, enquanto os genótipos 3 e 6 evoluíram na Ásia [60]. A combinação específica de agentes e a duração do tratamento são determinadas com base no genótipo envolvido e nas características individuais.

O principal objetivo da terapia do VHC é a erradicação completa do vírus, com RNA indetetável, 12 ou 24 semanas após a terapia estar completa, definida como resposta RVS [61]. Uma vez alcançada, a infecção é curada em mais de 99% dos pacientes [62] e é considerada eficaz a longo prazo, com normalização das enzimas hepáticas e diminuição do risco de progressão para cirrose, cirrose descompensada, CHC e transplante hepático, bem como diminuição das manifestações extra-hepáticas, cuja maioria está associada à capacidade do VHC se replicar em células mononucleares do sangue periférico [63].

Durante décadas a terapêutica antiviral da infecção crónica pelo VHC baseou-se na administração de interferão alfa peguilhado (IFN- α PEG), inicialmente em monoterapia e depois em combinação com RBV, mas este regime foi eficaz em apenas cerca de 50% dos doentes com genótipo 1, com efeitos secundários significativos [8]. A terapia dupla com IFN- α PEG e RBV atinge taxas de RVS de 40% a 50% em pacientes com genótipo 1 e cerca de 80% naqueles com genótipos 2, 3, 5 e 6; os resultados para o genótipo 4 são intermediários [64].

O aumento do conhecimento do ciclo de replicação do VHC e da sua diversidade genómica tem impulsionado o desenvolvimento de agentes AADs, que visam especificamente proteínas necessárias à replicação viral eficiente, como a protease NS3/4A, a NS5A e a polimerase de RNA NS5B [65]. A introdução de AADs aumentou o número de pacientes que respondem ao tratamento, e mudou radicalmente o tratamento da hepatite C, sobretudo no genótipo 1 [66-69].

Em 2011, os primeiros AADs, os inibidores de protease NS3/4A de primeira geração, boceprevir e telaprevir, foram aprovados ainda a serem administrados em combinação com IFN- α PEG e RBV [9,70]. Outros potentes inibidores antivirais foram licenciados em 2014 em todo o mundo para utilização livre de IFN- α , uma conquista importante no campo da hepatologia [9]. Estes novos regimes incluem a adição de

simeprevir, um inibidor de protease de NS3/4A de segunda geração, daclatasvir, um inibidor NS5A e sofosbuvir, um inibidor da polimerase NS5B [70].

Os paradigmas do tratamento para a hepatite C crónica estão a evoluir rapidamente, com a disponibilidade de tratamentos com melhor eficácia e tolerabilidade e com uma duração mais curta. Atualmente, todos os doentes com doença hepática crónica, compensada ou descompensada, relacionada com o VHC, que estejam dispostos a ser tratados e que não tenham contra-indicações ao tratamento, devem ser considerados para terapia com os novos agentes antivirais [71-72].

A relação casual entre a infeção pelo VHC e a doença hepática deve ser estabelecida, bem como a contribuição de condições de comorbilidade para a sua progressão. A gravidade da doença deve ser avaliada antes da terapia. Identificar os pacientes com cirrose ou fibrose avançada é de particular importância, tendo em conta que o regime de tratamento deve ser adaptado e que a vigilância posterior, assim como o prognóstico, dependem do estágio de fibrose [63].

Desde 2016 e em diante, os regimes isentos de IFN- α são as melhores opções em doentes não tratados previamente e tratados com AADs, com doença hepática compensada e descompensada, devido à sua eficácia virológica, facilidade de utilização e tolerabilidade [63]. As indicações dependem do genótipo/subtipo do VHC, da gravidade da doença hepática e/ou dos resultados da terapia anterior. Contudo, é reconhecida a heterogeneidade dos rendimentos *per capita* e dos sistemas de seguro de saúde em toda a Europa, e em outras regiões e, portanto, a imposição de continuar a utilizar regimes com IFN- α PEG e RBV, com ou sem AADs, particularmente em contextos de recursos limitados em que novos regimes isentos de IFN- α são inacessíveis ou indisponíveis [63]. Espera-se assim que a publicação de recomendações atualizadas ajude a orientar o reembolso e desconto dos custos de medicamentos, a fim de harmonizar os tratamentos entre diferentes países e regiões.

Abordagem terapêutica em doentes com Psoríase e Hepatite C

Como consequência da distribuição mundial do VHC, não é infrequente encontrar na prática clínica diária pacientes com psoríase e infecção concomitante pelo VHC. O tratamento destes doentes representa um desafio peculiar. Por um lado, a psoríase pode ser desencadeada ou exacerbada pelo IFN- α , considerado o tratamento tradicional para a hepatite C, ou pela combinação de IFN- α e RBV [73]. Por outro lado, a maioria das terapias sistêmicas, convencionais e biológicas, disponíveis para o tratamento de pacientes com psoríase podem ser perigosas em doentes com infecção pelo VHC, por serem hepatotóxicas e/ou imunossupressoras, podendo piorar ou reativar uma infecção crônica [4].

Apesar de uma associação epidemiológica entre psoríase vulgar e infecção pelo VHC ter vindo a ser relatada [74,75], os dados sobre a interação patogénica de ambas as condições são muito limitados.

Alguns dados sugerem que a própria infecção pelo VHC, em particular, pode desencadear psoríase de início tardio através do TNF- α , que atua como um mediador comum em ambas as doenças [74].

Em relação a todas as opções de tratamento antiviral disponíveis para pacientes com hepatite C, a indução ou exacerbção da psoríase até agora tem sido observada após o tratamento com IFN- α PEG ou não peguilado, quer em monoterapia quer em combinação com RBV [73,76,77]. Em detalhe, várias observações indicam uma relação direta entre o IFN- α e o desenvolvimento de lesões psoriáticas, uma vez que a citocina é transitoriamente produzida por células plasmocitóides pré-dendríticas em estágios muito precoces do desenvolvimento da placa psoriática [78]. A patogénese da psoríase pelo IFN- α em associação com o VHC não é, contudo, clara [77].

Gerir e monitorizar pacientes com psoríase que precisam de tratamento psoriático sistémico, porque não podem ser tratados com opções mais conservadoras como os agentes tópicos e/ou a fototerapia, e que têm infecção pelo VHC como comorbilidade, é complexo. A administração de um fármaco imunossupressor pode alterar a relação entre o hospedeiro e o vírus e piorar uma infecção crónica coexistente. Além disso, os fármacos sistémicos têm graus diferentes de toxicidade hepática, aumentando assim o risco de agravar um comprometimento hepático, tal como ocorre na hepatite C.

Todos os fármacos sistêmicos atualmente disponíveis para o tratamento da psoríase, com exceção da acitretina, são imunossupressores [39-41] e tanto o metotrexato quanto a acitretina têm potencial hepatotóxico [39,42,43]. Por conseguinte, antes da administração de terapêuticas imunossupressoras e/ou hepatotóxicas para a psoríase, com fármacos sistêmicos, convencionais ou biológicos, é obrigatório rastrear os doentes para algumas doenças infecciosas comuns, incluindo a infecção pelo VHC e outras como a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou tuberculose latente [42,43,79-83]. A avaliação da função hepática e da gravidade da doença hepática subjacente devem também ser consideradas.

Em particular, os doentes elegíveis para receber um fármaco imunossupressor devem ser rastreados para o marcador serológico anticorpo anti-VHC [42,43,84], e se este for detetado, o RNA do VHC deve ser pesquisado por um método molecular sensível [85]. No caso da infecção pelo VHC ser diagnosticada, uma colaboração estreita com um hepatologista é necessária antes e durante a terapia. Como regra, estes doentes podem ser monitorizados medindo as cargas de RNA viral no soro e realizando testes de função hepática (ALT, AST, gama-glutamil-transferase, bilirrubina, fosfatase alcalina, albumina e plaquetas) a cada 3-6 meses [86], bem como recorrendo a métodos complementares de diagnóstico, como a ultrassonografia. Recomenda-se assim uma cooperação entre dermatologistas e hepatologistas.

No que se refere ao tratamento de pacientes psoriáticos com infecção concomitante pelo VHC, está disponível um número relativamente limitado de dados. Ainda não existem recomendações abrangentes e definitivas sobre a questão do rastreio universal da infecção pelo VHC na população geral psoriática, nem estão disponíveis *guidelines* terapêuticas práticas consensuais sobre o tratamento nestes doentes.

O paradigma da abordagem de doentes psoriáticos com infecção simultânea pelo VHC tem-se modificado nos últimos anos. Desde 2016 que as recomendações são tratar todos os doentes com hepatite C com os novos fármacos orais, sem interferência [63]. Com o advento dos novos antivirais para o tratamento da hepatite C é expectável que deixe de ser tão frequente tratar doentes com psoríase e hepatite C concomitante. No entanto, como a utilização dos novos fármacos não é ainda uma realidade em todo o lado e em todos os doentes, e porque mesmo após a sua aprovação, o tempo de espera pelo tratamento, por questões burocráticas e da dinâmica hospitalar, pode ser prolongado, é importante discutir

e referir os tratamentos indicados em doentes com as duas patologias e avaliar a sua associação.

Segundo a *National Psoriasis Foundation (NPF)* [87], em doentes com psoríase localizada e hepatite C, a terapia tópica é o tratamento de primeira linha e a fototerapia com UVB pode ser considerada como segunda linha quando necessário. Nos doentes com psoríase moderada a grave, a fototerapia UVB em combinação com agentes tópicos é a primeira linha de tratamento e como tratamento de segunda linha, entre os fármacos sistémicos, a acitretina e os inibidores do TNF- α parecem ser opções possíveis, enquanto o metotrexato é contra-indicado pelo seu risco substancial de toxicidade hepática. O PUVA pode também ser considerado como terapia de segunda linha. A ciclosporina foi considerada como terceira linha, contudo, vários dados indicam que tanto a ciclosporina quanto os inibidores do TNF- α não parecem causar riscos diferentes no agravamento do curso crónico da infeção pelo VHC [88-92]. A ciclosporina e os agentes biológicos são possivelmente os fármacos mais frequentemente administrados em pacientes com psoríase com grande necessidade de tratamento e infeção pelo VHC [86].

São de seguida abordadas as terapias atualmente disponíveis para o tratamento da psoríase e a sua potencial hepatotoxicidade e/ou imunossupressão em doentes com VHC:

1. Terapias tópicas

A terapia tópica inclui corticosteróides, análogos da vitamina D3, inibidores de calcineurina e queratolíticos, como adjuvantes. Os agentes mais comumente usados são os corticosteróides tópicos.

Como a psoríase é uma doença crónica e porque alguns efeitos laterais estão associados ao uso prolongado de corticosteróides, outras terapias tópicas devem ser consideradas como alternativas ou em combinação [93]. A terapia local com vários tópicos é administrada essencialmente nas formas ligeiras e localizadas da doença, com ou sem associação a fototerapia UVB [94].

Os agentes tópicos para a psoríase com infeção pelo VHC concomitante são normalmente bem tolerados, sem efeitos secundários graves ou relevantes [87], uma vez que a sua absorção sistémica é mínima.

2. Fototerapia

Quando a doença é mais extensa e a aplicação de terapias tópicas não é suficiente, pode-se acrescentar fototerapia. Fototerapias estabelecidas incluem a radiação UVB de banda estreita e, para uma menor extensão da doença, fotoquimioterapia, tal como o PUVA, que inclui a exposição a radiação UVA e a ingestão de um fotossensibilizador, o psoraleno.

A terapia UVB é frequentemente combinada com terapias tópicas para eficácia máxima. Atua através de efeitos locais sobre a pele, sendo pouco provável que os efeitos sistêmicos sejam de importância clínica em doentes com ou sem infeção pelo VHC, mas os potenciais efeitos a longo prazo ainda não são conclusivos [95-97]. É assim recomendada para o tratamento no cenário de psoríase com VHC concorrente, mas não existem estudos específicos que utilizem a fototerapia no contexto do VHC e da psoríase na literatura [87]. A *NPF* para o tratamento da psoríase associada à hepatite C especifica o uso da fototerapia UVB como tratamento de primeira linha [87].

A fotoquimioterapia com PUVA parece ter hepatotoxicidade mínima quando usada em doses aprovadas durante um ano e portanto pode ser considerada no cenário de psoríase com VHC [98-104]. Não foram realizados estudos em doentes com psoríase e VHC que receberam PUVA. No entanto, estudos que examinaram amostras de biópsia hepática em doentes tratados com PUVA sem lesões hepáticas pré-existentes, não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as amostras antes e após o tratamento [99,100]. Embora os danos no fígado não sejam considerados uma contra-indicação para o uso de PUVA, têm surgido vários relatos na literatura de lesão hepática após terapia com PUVA [105-108]. Em todos estes casos, a função hepática voltou ao normal após a cessação da terapêutica. O psoraleno oral embora seja metabolizado no fígado não é diretamente hepatotóxico; no contexto de infeção pelo VHC o psoraleno tópico pode ser uma opção mais segura do que o oral [98,105,106,109,110].

3. Terapias sistémicas

As terapias sistémicas estabelecidas para o tratamento da psoríase incluem o metrotexato, a ciclosporina, a acitretina e o apremilast. Estes fármacos exibem interações farmacológicas e toxicidades cumulativas de órgãos. No entanto, com uma monitorização adequada, todos, com a exceção da ciclosporina que é normalmente aplicada a curto prazo, podem ser utilizados para a terapia de manutenção da psoríase [11].

Apremilast

As guidelines da *NPF* para o tratamento da psoríase associada à hepatite C, não discutem o apremilast, um tratamento recentemente aprovado para a psoríase moderada a grave, que é conhecido por ser menos imunossupressor do que as tradicionais terapias orais e biológicas [87,111]. A hepatite C não está listada como contra-indicação relativa à terapêutica com apremilast e a segurança e eficácia deste fármaco como tratamento da psoríase no contexto desta infecção permanece largamente desconhecida.

O apremilast é único entre os agentes sistêmicos, na medida em que não se destina a nenhuma citocina, mas restaura um equilíbrio de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios [112]. Ele inibe a secreção de citocinas inflamatórias tais como o TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-12 e IL-23 e estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias tais como IL-6 e IL-10. Estudos demonstraram que o apremilast reduziu a produção de TNF- α em 70%, enquanto o etanercept e a ciclosporina reduziram a produção em 90-95% [112].

Apesar de mais estudos serem necessários para definir a segurança do apremilast na psoríase associada à hepatite C, este agente pode ser considerado com terapia de segunda linha nesta população de doentes devido ao seu menor efeito imunossupressor [111].

Metotrexato

O metotrexato está associado a lesão hepática e hepatite induzida por fármacos. A incidência de hepatotoxicidade a ele associada aumenta com a presença de outros fatores de risco para doença hepática e, portanto, é contra-indicado em pacientes com infecção pelo VHC [39,42,110,113].

Acitretina

A administração de acitretina é considerada, devido ao seu potencial hepatotóxico, relativamente contra indicada na hepatite resultante de infecções virais [43]. Contudo, a eficiência da acitretina como monoterapia e os seus efeitos laterais (teratogenicidade, secura de mucosas, hipertrigliceridemia), mais do que o seu potencial hepatotóxico, limitam o seu uso em muitos pacientes [114].

Deve ser usada com precaução em pessoas com doença hepática pré-existente ou com maior risco de hepatotoxicidade, como as que apresentam infecção pelo VHC, devido a um possível risco aumentado dessa toxicidade. Contudo, estudos também mostram que

a acitretina não provocou hepatotoxicidade comprovada por biópsia em doentes com psoríase [115-117].

Não foram realizados estudos em doentes com psoríase e VHC a receber acitretina. Em estudos anteriores, retinóides orais têm sido associados com aumento dos valores dos testes da função hepática e alguns casos isolados de sequelas hepatotóxicas a longo prazo [115,118,119]. Estes resultados anormais do teste da função hepática são tipicamente reversíveis, quer após a descontinuação do retinóide oral quer, por vezes, mesmo com utilização prolongada.

Num estudo de Roenigk et al. [117], 128 doentes foram tratados com acitretina oral (25-75 mg/dia) e monitorizados durante um total de 2 anos. Os achados dos testes da função hepática foram monitorizados mensalmente e biópsias hepáticas foram realizadas antes de a acitretina ser iniciada e 2 anos após o início do tratamento. Os resultados deste estudo não revelaram efeitos de toxicidade hepática clinicamente significativos no fígado.

Ciclosporina

A ciclosporina, uma das terapias sistémicas mais amplamente estudadas, foi classicamente considerada contra-indicada em pacientes com infeções crónicas, como o VHC, devido à sua forte natureza imunossupressora [120-125], sendo considerada como terceira linha em comparação com outras terapias sistémicas, em indivíduos com psoríase e hepatite C [87].

A incapacidade de gerar uma resposta imune eficaz é pelo menos um fator que favorece o estabelecimento de infeção e a manutenção da sua cronicidade, tal como a hepatite [126]. Classicamente, a imunossupressão teve uma correlação direta com os níveis de RNA do VHC, que se correlacionam com a gravidade da lesão hepática [127].

Contudo, dados experimentais e clínicos demonstraram que a ciclosporina, além da sua atividade anti-inflamatória, pode ter um efeito antiviral ao suprimir a replicação do VHC [128] e não pode, portanto, exacerbar a infeção quando administrada como tratamento para a psoríase em doentes com patologia hepática concomitante. Em particular, este último efeito foi encontrado em pacientes portadores de genótipo 1 ou 4 do VHC [91,92]. No entanto, também em pacientes portadores de genótipo 2, que é pouco sensível ao efeito antiviral da ciclosporina, não se observou piora da infeção [92]. Os dados referidos indicam claramente que a atividade imunossupressora e antiviral da ciclosporina segue caminhos diferentes [128].

Estudos recentes disponíveis sobre doentes com psoríase e infecção concomitante pelo VHC tratados com baixa dose de ciclosporina incluíram 11 doentes, 7 dos quais afetados por artrite psoriática [89-92,121]. Estes doentes receberam ciclosporina durante um período variado de 16 a 38 meses e nenhum experimentou um agravamento da sua infecção. Em alguns doentes foi relatada uma diminuição dos níveis séricos de RNA [89]. Um outro caso mostrou uma melhoria significativa na gravidade da psoríase, sem elevação nos resultados dos testes de função hepática ou RNA após 56 semanas de terapia com ciclosporina [121]. Outros estudos descobriram que o tratamento com ciclosporina em doentes com infecção por VHC não é prejudicial à histologia do fígado [120,123].

Conclui-se assim que, devido ao seu efeito imunossupressor, que é indubitável, a ciclosporina deve ser considerada de forma cautelosa nestes doentes. Descobertas recentes mostraram que a pode realmente ter um efeito antiviral no VHC, revelando assim perspectivas inovadoras para a consideração deste fármaco no tratamento da psoríase em doentes com VHC [120,123].

4. Terapias biológicas

Varios agentes biológicos têm sido desenvolvidos e aprovados para o tratamento da psoríase, constituindo terapias atrativas. Com a exceção do Etanercept, que é uma proteína de fusão, os fármacos aprovados são anticorpos monoclonais. Os mais utilizados são os inibidores de TNF- α , como o etanercept, o infliximab e o adalimumab.

Os fármacos biológicos são muito convenientes, uma vez que têm melhores regimes de dose e menos necessidade de monitorização laboratorial, quando comparados com as outras terapias sistémicas, e como atuam como terapia dirigida, o potencial da toxicidade é muito mais baixo também. Apesar disso, não estão isentos de complicações, tais como a ocorrência de infeções oportunistas, neoplasias e reativação da tuberculose. Além disso, têm custos mais elevados quando comparados com os fármacos sistémicos convencionais.

Inibidores de TNF: Infliximab, Etanercept e Adalimumab

Os dados disponíveis sobre o tratamento com inibidores do TNF- α , em pacientes com psoríase e infecção concomitante pelo VHC, estão a aumentar, mas este continua a ser debatido [129-132]. A toxicidade direta em pacientes psoriáticos em tratamento com antagonistas do TNF- α é rara [133], embora possam exacerbar infeções simultâneas ou

até reativá-las. No entanto os seus efeitos no curso da infeção pelo VHC não são bem estimados [134].

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória, capaz de recrutar e ativar macrófagos, células *natural killer*, células T e células apresentadoras de antígenos. Está assim implicado na estimulação da resposta imune do hospedeiro a infeções, especialmente contra patógenos intracelulares, e desempenha um papel importante no controlo da infeção viral [135].

Por conseguinte, após a inibição de TNF- α , poderia esperar-se um aumento da suscetibilidade a várias infeções, bem como a sua exarcebação ou reativação [136]. De acordo com estas observações, os doentes qualificados para a terapia anti-TNF- α necessitam de ser cuidadosamente avaliados acerca de possíveis infeções, incluindo a infeção pelo VHC, e outras como infeção pelo VHB, VIH, citomegalovírus ou herpesvírus e tuberculose [137,138].

Em particular, o TNF- α , envolvido em várias reações inflamatórias e distúrbios auto-imunes, desempenha, simultaneamente, um papel crucial na patogénese do VHC através da sinalização da apoptose dos hepatócitos e da manutenção de processos inflamatórios. Ele é produzido por hepatócitos em pacientes cronicamente infetados pelo VHC, regulando a replicação viral ou a sua reativação e o dano hepatocitário [139,140].

Poderia assim pensar-se que a terapia anti-TNF- α pode aumentar o risco dessa replicação viral ou reativação. No entanto não há dados suficientes sobre a avaliação das diferenças específicas potenciais entre os fármacos anti-TNF- α em relação ao seu efeito sobre a replicação viral [141].

Dados experimentais e clínicos sugerem que o aumento dos níveis de TNF- α pode ter um efeito prejudicial sobre a infeção pelo VHC [142-144] e que os seus inibidores parecem ser eficazes e seguros a curto prazo nos doentes com psoríase e hepatite C.

Em pacientes com VHC, os níveis séricos e hepáticos do TNF- α e do recetor do TNF- α (p75) estão aumentados, mostrando uma correlação direta com os níveis séricos de transaminases, atividade histológica e fibrose, mas não com níveis séricos de RNA e/ou genótipo viral [142,144,145]. Além disso, sabe-se que a sobreexpressão do TNF- α está associada a um prognóstico negativo e a uma relativa resistência à terapia com interferão [146]. O TNF- α parece reduzir a capacidade celular para responder à sinalização de interferão e, conseqüentemente, prejudicar a depuração viral [143]. Portanto, no contexto do VHC, o efeito do bloqueio do TNF- α poderia ter um papel

potencialmente benéfico, porque o TNF- α parece estar envolvido na patogênese da fibrose hepática, induzindo vias apoptóticas [147].

Os dados sobre a eficácia e segurança de anti-TNF- α em pacientes psoriáticos com concomitante hepatite C crônica são limitados [130,131,136,148,149]. Vários estudos demonstraram que a infecção crônica pelo VHC não é uma contra-indicação dos inibidores do TNF- α . A evidência é mais forte para o etanercept em comparação com o adalimumab e o infliximab [8,110,127,132,149-156].

Vários ensaios indicaram que a terapêutica com etanercept é eficaz, segura e bem tolerada no tratamento de doentes com psoríase moderada a grave e infecção pelo VHC, sugerindo que pode representar um tratamento eficaz de segunda linha para a psoríase grave em doentes com VHC [8,132,149-151]. Estudos demonstraram que a terapia com etanercept não provocou alteração na carga viral, resultados de testes de função hepática ou achados de amostras de biópsia hepática. Uma outra indicação de que a diminuição das concentrações de TNF- α pode ter um efeito favorável na infecção pelo VHC provém de um estudo em que o etanercept foi administrado como adjuvante ao IFN- α e RBV num grupo de doentes infetados com VHC [8]. Estes indivíduos mostraram um maior declínio da carga viral e ALT em comparação com o grupo placebo.

Foram descritos vários relatos de casos sugerindo que o infliximab é eficaz e seguro nas doses recomendadas, em doentes saudáveis e em doentes com VHC crônico, sem aumento da carga do vírus ou dos resultados dos testes de função hepática [127,130,154-156].

Há um relato de caso que sugere que o adalimumab pode ser seguro e eficaz em pacientes com VHC e psoríase [130].

Os inibidores de TNF também têm demonstrado ser benéficos quando usados em conjunto com o tratamento tradicional para a hepatite C, tanto pela diminuição da carga viral, como pela diminuição dos efeitos adversos da terapia [149,153,154,157,158].

Para além dos dados acima referidos, observações adicionais indicam que os inibidores de TNF- α podem ser administrados com segurança em doentes com diferentes patologias imunomediadas e infecção concomitante pelo VHC [141,159,160]. Em particular, na maioria dos ditos pacientes, a carga viral permaneceu estável ou diminuiu.

Sugere-se assim que os inibidores de TNF- α podem ser tanto eficazes como seguros em pacientes com psoríase e podem ser utilizados como terapia de segunda linha para pacientes com infecção pelo VHC concomitante. No entanto, a falta de dados

referentes à imunossupressão e agentes anti-TNF- α justifica uma investigação adicional [161].

Ustekinumab

O Ustekinumab é um anticorpo monoclonal contra a subunidade p40 da IL-12 e IL-23 e interfere com o desenvolvimento dos linfócitos Th17, células efetoras importantes na inflamação psoriática. No que se refere a estas interleucinas, ambas alvo do ustekinumab, pouco se sabe sobre a sua atividade na infecção pelo VHC. Os dados atualmente disponíveis sugerem que a IL-12 pode ter um papel relevante contra o VHC em fases agudas ou crônicas de infecção [162-164].

Recentemente, sete doentes com psoríase e hepatite C foram tratados com ustekinumab. Abuchar et al. [165], descreveram o caso de um paciente com psoríase eritrodérmica e infecção concomitante pelo VHC que, após 2 meses de terapia com ustekinumab, experienciou uma resposta positiva relativamente à psoríase, sem agravamento da infecção. Chiu et al. [166] relataram a sua experiência em 4 pacientes psoriáticos com infecção pelo VHC que receberam ustekinumab por um período de 5 a 11 meses. Durante o período de seguimento, o número de replicações virais aumentou em 3 casos, com apenas um indivíduo a responder ao critério de reativação do vírus, registado após um mês de tratamento. Este paciente, que na linha de base tinha um diagnóstico anterior de cirrose e CHC experienciou uma recorrência deste último após 4 meses de tratamento com ustekinumab. Navarro et al. [167] relataram que dois pacientes psoriáticos com infecção concomitante pelo VHC receberam ustekinumab por 16 e 12 meses, respectivamente. O primeiro paciente, no final do seguimento, mostrou diminuição da carga viral e ligeiro aumento de ALT e AST. No segundo paciente, no final do seguimento, a carga viral permaneceu inalterada com uma ligeira diminuição dos níveis séricos de ALT e AST.

Muito poucos dados estão disponíveis no momento sobre a sua utilização em pacientes infetados pelo VHC desde que este biológico foi introduzido no mercado vários anos após os inibidores de TNF- α . O seu uso é atualmente aprovado apenas para pacientes com psoríase e artrite psoriática [87]. São necessários mais dados para definir melhor se o tratamento com ustekinumab pode ou não desempenhar um papel no tratamento de pacientes psoriáticos com infecção pelo VHC.

Não existem atualmente dados disponíveis sobre a administração concomitante de terapêuticas para a psoríase e os novos AADs aprovados para o tratamento da infecção crónica pelo VHC [86]. Recentemente foram descritos dois casos de ocorrência de psoríase vulgar em doentes tratados com ledipasvir/sofosbuvir [168]. Em ambos os casos, os critérios para a probabilidade de uma relação causal entre a exposição ao fármaco e os eventos adversos relatados, de acordo com a orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para classificação de reações medicamentosas, não são completamente preenchidos.

Conclusão

Na era atual, a maioria dos pacientes com psoríase pode ser dirigida por uma diversidade de terapias existentes, podendo abranger fármacos sistêmicos e biológicos inovadores, levando em consideração tanto os sintomas cutâneos como as doenças de comorbidade. A infecção crônica pelo VHC e a doença hepática relacionada representam uma das muitas comorbidades que afetam os pacientes com psoríase, devendo a gravidade das duas condições ser avaliada para uma melhor gestão terapêutica.

A oportunidade de encontrar na prática clínica diária doentes com psoríase com necessidade de tratamento sistêmico, e que são simultaneamente infectados pelo VHC, não deve ser subestimada. As recomendações avançam para que seja feita a triagem de pacientes psoriáticos elegíveis para uma terapia imunossupressora e/ou hepatotóxica com concomitante infecção pelo VHC. No entanto, não há *guidelines* disponíveis atualmente que dêem indicações claras sobre como gerir e monitorizar estes doentes durante o tratamento [86] e urge a realização de estudos que avaliem a prevalência da hepatite C na população psoriática.

Os cuidados clínicos para doentes com hepatite C avançaram consideravelmente durante as últimas décadas. Com o advento dos novos regimes antivirais para a hepatite C, com melhor eficácia e tolerabilidade, e uma duração mais curta do tratamento, espera-se que o número de doentes que podem ser tratados aumente significativamente, e também que as taxas de RVS melhorem para aproximadamente 95% ou mais [169]. Os obstáculos remanescentes podem ser o acesso a cuidados adequados e o custo destes novos tratamentos à medida que a epidemia continua a crescer.

Posto isto, é de considerar que um doente com psoríase e infecção concomitante pelo VHC seja primariamente tratado para a hepatite C e que posteriormente sejam cumpridas as metas do tratamento da psoríase, que visam permitir a remissão da mesma, melhorar a qualidade de vida do paciente, minimizar os eventos adversos e não causar exacerbação dos danos hepáticos. Se a gravidade da psoríase inviabilizar a espera do doente pelo tratamento da infecção pelo VHC, é de considerar o tratamento primário da psoríase ou o tratamento concomitante, considerando a hepatotoxicidade e/ou imunossupressão, bem como as interações medicamentosas, tendo em conta que os danos possíveis desta associação estão mal definidos. Sugere-se assim que dermatologistas co-tratem estes pacientes com hepatologistas.

Referências

1. Reich K. *The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management*. J Eur Acad Dermatol Venereo. 2012; 26(2):3-11.
2. Lebwohl M. *Psoriasis*. Lancet. 2003; 361:1197–1204.
3. Christophers E. *Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum*. Clin Exp Dermatol. 2001; 26:314–320.
4. Armstrong AW, Aldredge L, Yamauchi PS. *Managing Patients With Psoriasis in the Busy Clinic: Practical Tips for Health Care Practitioners*. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2016; 20(3):196-206.
5. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. *Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression*. Gastroenterology. 2010; 138:513-521.e1-6.
6. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. *The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm*. J Viral Hepat. 2014; 21(1): 34-59.
7. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. *Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes*. Hepatology 2015; 61:77–87.
8. Zein NN. *Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Hepatol. 2005; 42:315-322.
9. European Association for Study of Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*. J Hepatol. 2014; 61:373-395.
10. Henseler T, Christophers E. *Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris*. J Am Acad Dermatol. 1985; 13(3):450-456.
11. Boehncke WH, Schon MP. *Psoriasis*. Lancet. 2015; 386(9997):983-994.
12. Roberson ED, Bowcock AM. *Psoriasis genetics: breaking the barrier*. Trends Genet. 2010; 26(9):415-423.
13. Farber EM, Nall ML. *The natural history of psoriasis in 5,600 patients*. Dermatologica. 1974; 148(1):1-18.

14. Veal CD, Capon F, Allen MH, Heath EK, Evans JC, Jones A, et al. *Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus*. Am J Hum Genet. 2002; 71(3):554-564.
15. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, et al. *Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene*. Am J Hum Genet. 2006; 78(5):827-851.
16. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MD. *Psoriasis in childhood and adolescence*. An Bras Dermatol. 2009; 84(1):9-20.
17. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jonsson HH, et al. *Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients*. J Invest Dermatol. 2006; 126(4):740-745.
18. Armstrong AW. *Psoriasis provoked or exacerbated by medications: identifying culprit drugs*. JAMA Dermatol. 2014; 150:963.
19. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. *The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis*. Int J Dermatol. 2010; 49:1351-1361.
20. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. *Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases*. J Am Acad Dermatol. 1999; 41:401-407.
21. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, et al, and the EUOPSO Patient Survey Group. *European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey*. Br J Dermatol. 2006; 155:729-736.
22. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. *The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis*. Br J Dermatol. 2000; 143:969-973.
23. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. *The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey*. Arch Dermatol. 2001; 137:280-284.
24. Silverberg NB. *Update on pediatric psoriasis*. Cutis. 2015; 95(3):147-152.
25. Schmitt J, Wozel G. *The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis*. Dermatology. 2005; 210:194-199.

26. Langley RG, Ellis CN. *Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment*. J Am Acad Dermatol. 2004; 51:563-569.
27. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. *Psoriasis*. N Engl J Med. 2009; 361:496-509.
28. Griffiths CEM, Barker JNWN. *Pathogenesis and clinical features of psoriasis*. Lancet. 2007; 370:263-271.
29. Henseler T, Christophers E. *Disease concomitance in psoriasis*. J Am Acad Dermatol. 1995; 32:982-986.
30. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Delvenne P, Hermanns-Lê T. [*Psoriasis syndrome with its comorbidities*]. Rev Med Liege. 2014; 69(10):555-558.
31. Okan G, Baki AM, Yorulmaz E, Doğru-Abbasoğlu S, Vural P. *Serum Visfatin, Fetuin-A, and Pentraxin 3 Levels in Patients With Psoriasis and Their Relation to Disease Severity*. J Clin Lab Anal. 2016; 30(4):284-289.
32. Schon MP, Boehncke WH. *Psoriasis*. N Engl J Med. 2005; 352:1899-1912.
33. Finlay AY. *Current severe psoriasis and the rule of tens*. Br J Dermatol. 2005; 152:861-867.
34. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus*. Arch Dermatol Res. 2011; 303:1-10.
35. European Medicines Agency. Find medicine - Humira [Humira: EPAR - Product Information]. 2014. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
36. European Medicines Agency. Find medicine - Enbrel [Enbrel:EPAR - Product Information]. 2015. Available from: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
37. Medicines Agency. Find medicine – Remicade [Remicade: EPAR - Product Information]. 2014. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
38. European Medicines Agency. Find medicine - Stelara [Stelara: EPAR - Product Information]. 2014. Available from: URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf

39. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. *The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis - the updated knowledge*. Postepy Dermatol Alergol. 2014; 31:392-400.
40. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. *Prevention of HBV reactivation in patients treated with biologic agents*. Expert Ver Clin Pharmacol. 2016; 6:1-11.
41. Booij MT, Van De Kerkhof PC. *Acitretin revisited in the era of biologics*. J Dermatolog Treat. 2011; 22:86-89.
42. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. *Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis*. Arch Dermatol. 2012; 148:95-102.
43. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015—Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29:2277-2294.
44. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. *Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C*. Ann Intern Med. 2000; 132:296-305.
45. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. *Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance*. BMC infectious diseases. 2012; 12(2):S2.
46. Lavanchy D. *Evolving epidemiology of hepatitis C virus*. Clin Microbiol Infect. 2011; 17:107-115.
47. Lee J, Conniff J, Kraus C, Schragar S. *A Brief Clinical Update on Hepatitis C--The Essentials*. WMJ. 2015; 114:263-269.
48. European Association for Study of Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*. J Hepatol. 2015; 63:199-236.
49. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. *Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a communitybased long-term prospective study*. J Infect Dis. 2012; 206:469-477.
50. Malaguarnera M, Scuderi L, Ardiri Al, Malaguarnera G, Bertino N, Ruggeri IM, Carmela Greco G, Ozyalcı E, Bertino E, Bertino G. *Type II Mixed Cryoglobulinemia in patients with Hepatitis C Virus: treatment with Pegylated-interferon and ribavirin*. Acta Medica Mediterr. 2015; 31:431.

51. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. *Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis*. JAMA. 2012; 308:2584-2593.
52. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Holmberg SD. *Causes of death and characteristics of decedents with viral hepatitis, United States, 2010*. Clin Infect Dis. 2014; 58:40-49.
53. Zabala V, Tong M, Yu R, Ramirez T, Yalcin EB, Balbo S, et al. *Potential contributions of the tobacco nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK) in the pathogenesis of steatohepatitis in a chronic plus binge rat model of alcoholic liver disease*. Alcohol Alcohol. 2015; 50:118-131.
54. Caponnetto P, Russo C, Di Maria A, Morjaria JB, Barton S, Guarino F, et al. *Circulating endothelial-coagulative activation markers after smoking cessation: a 12-month observational study*. Eur J Clin Invest. 2011; 41:616-626.
55. Bertino G, Ardiri AM, Alì FT, Boemi PM, Cilio D, Di Prima P, et al. *Obesity and related diseases: an epidemiologic study in eastern Sicily*. Minerva Gastroenterol Dietol. 2006; 52:379-385.
56. de Chasse B, Navratil V, Tafforeau L, Hiet MS, Aublin-Gex A, Agaugué S, et al. *Hepatitis C virus infection protein network*. Mol Syst Biol. 2008; 4:230.
57. Li Q, Brass AL, Ng A, Hu Z, Xavier RJ, Liang TJ, Elledge SJ. *Genome-wide genetic screen for host factors required for hepatitis C virus propagation*. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106:16410-16415.
58. Randall G, Panis M, Cooper JD, Tellinghuisen TL, Sukhodolets KE, Pfeffer S, et al. *Cellular cofactors affecting hepatitis C virus infection and replication*. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104:12884-12889.
59. Tai AW, Benita Y, Peng LF, Kim SS, Sakamoto N, Xavier RJ, Chung RT. *A functional genomic screen identifies cellular cofactors of hepatitis C virus replication*. Cell Host Microbe. 2009; 5:298-307.
60. Simmonds P. *Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on*. The Journal of general virology. 2004; 85:3173-3188.
61. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. *Twelve weeks post-treatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine*

- the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin.* Hepatology. 2010; 51:1122-1126.
62. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. *A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin.* Gastroenterology. 2010; 139:1593-1601.
 63. European Association for Study of Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.* J Hepatol. 2016; 66:153-194.
 64. Bertino G, Ardiri A, Proiti M, Rigano G, Frazzetto E, Demma S, et al. *Chronic Hepatitis C: This and new era of treatment.* World Journal of Hepatology. 2016; 8(2):92-106.
 65. Liang TJ, Ghany MG. *Current and future therapies for hepatitis C virus infection.* N Engl J Med. 2013; 368:1907-1917.
 66. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.* N Engl J Med. 2011; 364:2405-2416.
 67. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. *Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus.* International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT) Lancet. 1998; 352:1426-1432.
 68. Mangia A, Cenderello G, Orlandini A, Piazzolla V, Picciotto A, Zuin M, et al. *Individualized treatment of genotype 1 naïve patients: an Italian multicentre field practice experience.* PLoS One. 2014; 9:e110284.
 69. Asselah T, Marcellin P. *Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV.* Liver Int. 2013; 33(1):93-104 .
 70. Garcovich S, Garcovich M, Capizzi R, Gasbarrini A, Zocco MA. *Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agentes.* World Journal of Hepatology. 2015; 7(27):2740-2748.
 71. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. *Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial.* Lancet. 2013; 381:2100-2107.

72. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. *Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study*. *Hepatology*. 2013; 58:1918-1929.
73. Afshar M, Martinez AD, Gallo RL, Hata TR. *Induction and exacerbation of psoriasis with Interferon-alpha therapy for hepatitis C: a review and analysis of 36 cases*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27:771-778.
74. Imafuku S, Naito R, Nakayama J. *Possible association of hepatitis C virus infection with late-onset psoriasis: a hospitalbased observational study*. *J Dermatol*. 2013; 40:813-818.
75. Taha EA, Mekky MA, Morsy H, Saleh MA, Nafeh HM, Ez-Aldin AM, et al. *Study of the impact of viral load of hepatitis C on patients with concomitant psoriasis vulgaris*. *Arab J Gastroenterol*. 2014; 15:98-102.
76. Citro V, Fristachi R, Tarantino G. *Extensive psoriasis induced by pegylated interferon: a case report*. *J Med Case Rep*. 2007; 1:86.
77. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. *Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C*. *Postgrad Med J*. 2000; 76:365-7.
78. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. *Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production*. *J Exp Med*. 2005; 202:135-143.
79. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. *S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10 (2):S1-95.
80. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. *British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009*. *Br J Dermatol*. 2009; 161:987-1019.
81. Motaparthy K, Stanistic V, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, Hsu S. *From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Recommendations for screening for hepatitis B infection prior to initiating anti-tumor necrosis factor-alfa inhibitors or other immunosuppressive agents in patients with psoriasis*. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70:178-186.

82. Abramson A, Menter A, Perrillo R. *Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor-alpha inhibitory agents: a review and recommendations for management*. J Am Acad Dermatol. 2012; 67:1349-1361.
83. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics*. J Am Acad Dermatol. 2008; 58:826-850.
84. Ahn CS, Dothard EH, Garner ML, Feldman SR, Huang WW. *To test or not to test? An updated evidence-based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis and psoriatic arthritis*. J Am Acad Dermatol. 2015; 73:420-428.e1.
85. Bojito-Marrero L, Pyrsopoulos N. *Hepatitis B and Hepatitis C Reactivation in the Biologic Era*. J Clin Transl Hepatol. 2014; 2:240-246.
86. Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. *Management of psoriasis with hepatitis B or hepatitis C virus infection*. World Journal of Gastroenterology. 2016; 22(28):6444-6455.
87. Frankel AJ, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF, et al. *Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation*. J Am Acad Dermatol. 2009; 61(6):1044-1055.
88. Di Lernia V, Albertini G. *Treatment of psoriasis with cyclosporine in patients with hepatitis C infection: risk or opportunity?*. J Am Acad Dermatol. 2010; 63:342-343.
89. Miura H, Itoh Y, Matsumoto Y, Tani M, Tanabe N, Isonokami M, Kurachi K, Kozuka T. *Long-term administration of cyclosporin A to HCV-antibody-positive patients with dermatologic diseases*. Int J Dermatol. 1999; 38:310-314.
90. Galeazzi M, Bellisai F, Giannitti C, Manganelli S, Morozzi G, Sebastiani GD. *Safety of cyclosporin A in HCV-infected patients: experience with cyclosporin A in patients affected by rheumatological disorders and concomitant HCV infection*. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1110:544-549.
91. Manna R, Verrecchia E, Fonnesu C, Giovinale M, De Socio G, Curigliano V, et al. *Cyclosporine A: good response for patients affected by autoimmune disorders and HCV infection?*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009; 13(1): 63-69.

92. Giovanna Brunasso AM, Michetti P, Fancelli L, Massone C. *Cyclosporine as monotherapy for psoriasis in the setting of chronic HCV infection: a forgotten therapeutical option.* Hepat Mon. 2012; 12:349-352.
93. Gorgievska Sukarowska B, Lipozencic J. *Topical management of psoriasisecorticosteroids and sparing corticosteroid therapy.* Acta Dermatovenerol Croat. 2006; 14:188-96.
94. Feldman SR, Gelfand JM, Stein Gold L, Jones SD. *The role of topical therapy for patients with extensive psoriasis.* Cutis. 2007; 79:18-31.
95. Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Ibbotson SH, Ferguson J. *UV-B phototherapy clears psoriasis through local effects.* Arch Dermatol. 2002; 138:1071-1076.
96. Simon JC, Pfiieger D, Schopf E. *Recent advances in phototherapy.* Eur J Dermatol. 2000; 10:642-645.
97. Jones CD, Guckian M, el-Ghorr AA, Gibbs NK, Norval M. *Effects of phototherapy on the production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells and on systemic antibody responses in patients with psoriasis.* Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1996; 12:204-210.
98. Pariser DM, Wyles RJ. *Toxic hepatitis from oral methoxsalen photochemotherapy (PUVA).* J Am Acad Dermatol 1980; 3:248-50.
99. Nyfors A, Dahl-Nyfors B, Hopwood D. *Liver biopsies from patients with psoriasis related to photochemotherapy (PUVA): findings before and after 1 year of therapy in twelve patients; a blind study and review of literature on hepatotoxicity of PUVA.* J Am Acad Dermatol. 1986; 14:43-48.
100. Zachariae H, Kragballe K, Sogaard H. *Liver biopsy in PUVA-treated patients.* Acta Derm Venereol. 1979; 59:268-270.
101. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. *Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light.* N Engl J Med. 1974; 291:1207-1211.
102. Wolff KW, Fitzpatrick TB, Parrish JA, Gschnait F, Gilchrest B, Ho'nigsmann H, et al. *Photochemotherapy for psoriasis with orally administered methoxsalen.* Arch Dermatol. 1976; 112:943-950.

103. Weismann K, Howitz J, Bro-Joergensen A. *Treatment of resistant psoriasis with oral 8-methoxypsoralen and longwave ultraviolet light (PUVA): A treatment schedule and a follow-up study.* Acta Derm Venereol (Stockh). 1977; 57:73-76.
104. Melski JW, Tannenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. *Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial.* J Invest Dermatol. 1977; 68:328-335.
105. Markin RS, Donovan JP, Shaw BW Jr, Zetterman RK. *Fulminant hepatic failure after methotrexate and PUVA therapy for psoriasis.* J Clin Gastroenterol. 1993; 17:311-313.
106. Ashton RE, Millward-Sadler GH, White JE. *Complications in methotrexate treatment of psoriasis with particular reference to liver fibrosis.* J Invest Dermatol. 1982; 79:229-232.
107. Bjellerup M, Bruze M, Hansson A, Krook G, Ljunggren B. *Liver injury following administration of 8-methoxypsoralen during PUVA therapy.* Acta Derm Venereol. 1979; 59:371-372.
108. Bjellerup M, Bruze M, Krook G, Ljunggren B. *Toxic hepatitis after PUVA.* J Am Acad Dermatol. 1981; 4:481.
109. Clements PJ, Davis J. *Cytotoxic drugs: their clinical application to the rheumatic diseases.* Semin Arthritis Rheum. 1986; 15:231-254.
110. Orion E, Matz H, Wolf R. *The life-threatening complications of dermatologic therapies.* Clin Dermatol. 2005; 23:182-192.
111. Shivani P. Reddy, BS, Vidhi V. Shah, BS,2 Jashin J. Wu, MD3. *Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017.
112. Schafer P. *Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis.* Biochemical Pharmacology. 2012; 83(12):1583-1590.
113. Bedford, OH: Bedford Laboratories; Methotrexate [package insert]. 2005.
114. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. *British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology.* Br J Dermatol. 2010; 162:952-963.
115. Vahlquist A. *Long-term safety of retinoid therapy.* J Am Acad Dermatol. 1992; 27:S29-33.

116. Katz HI, Waalen J, Leach EE. *Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects*. J Am Acad Dermatol. 1999; 41:S7-12.
117. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, Katz HI, Lowe N, Madison K, et al. *Effects of acitretin on the liver*. J Am Acad Dermatol. 1999; 41:584-588.
118. Weiss VC, Layden T, Spinowitz A, Buys CM, Nemchausky BA, West DP, et al. *Chronic active hepatitis associated with etretinate therapy*. Br J Dermatol. 1985; 112:591-597.
119. Vahlquist A, Loof L, Nordlinder H, Rollman O, Vahlquist C. *Differential hepatotoxicity of two oral retinoids (etretinate and isotretinoin) in a patient with palmoplantar psoriasis*. Acta Derm Venereol. 1985; 65:359-362.
120. Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M. *Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection*. Clin Rheumatol. 2007; 26:1127-1129.
121. Imafuku S, Tashiro A, Furue M. *Ciclosporin treatment of psoriasis in a patient with chronic hepatitis C*. Br J Dermatol. 2007; 156:1367-1369.
122. Oton E, Barcena R, Castillo M, Barreales M, Blesa C, Moreno-Planas JM, et al. *Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens on viral load and liver histology*. Transplant Proc. 2006; 38:2499-2501.
123. Kamar N, Selves J, Sandres-Saune K, Durand D, Izopet J, Rostaing L. *Does cyclosporine have a beneficial effect on the course of chronic hepatitis C infection after renal transplantation?*. Transplant Proc. 2006; 38:1329-1332.
124. Martin P, Busuttill RW, Goldstein RM, Crippin JS, Klintmalm GB, Fitzsimmons WE, Uleman C. *Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial*. Liver Transpl. 2004; 10:1258-1262.
125. Durak I, Ozbek H, Serenay E. *Cyclosporine reduces hepatic antioxidant capacity: protective roles of antioxidants*. Int Immunopharmacol. 2004; 4:469-473.
126. Everson GT. *Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C*. Liver Transpl. 2002; 8:S19-27.

127. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. *Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viremia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection.* Ann Rheum Dis. 2003; 62:1078-1082.
128. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. *Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus in cultured hepatocytes.* Hepatology. 2003; 38:1282-1288.
129. Costa L, Caso F, Atteno M, Giannitti C, Spadaro A, Ramonda R, et al. *Long-term safety of anti-TNF- α in PsA patients with concomitant HCV infection: a retrospective observational multicenter study on 15 patients.* Clin Rheumatol. 2014; 33:273-276.
130. Aslanidis S, Vassiliadis T, Pyrpasopoulou A, Douloumpakas I, Zamboulis C. *Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases.* Clin Rheumatol. 2007; 26:261-264.
131. Calabrese LH, Zein N. *Biologic agents and liver toxicity: an added concern or therapeutic opportunity?* Nat Clin Pract Rheumatol. 2007; 3:422-423.
132. Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. *Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection.* J Am Acad Dermatol. 2006; 54:361-362.
133. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Zanieri F, Lotti T. *Tumour necrosis factor- α antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 17 patients.* Br J Dermatol. 2011; 164:645-647.
134. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. *Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy.* Arthritis Rheum. 2003; 48:3013-3022.
135. Punzi L, Podswiadek M, Sfriso P, Oliviero F, Fiocco U, Todesco S. *Pathogenetic and clinical rationale for TNF-blocking therapy in psoriatic arthritis.* Autoimmun Rev. 2007; 6:524-528.
136. Modesti V, Ramonda R, Ortolan A, Lorenzin M, Lo Nigro A, Frallonardo P, et al. *Infection relapse in spondyloarthritis treated with biological drugs: a single-centre study.* Scand J Rheumatol. 2012; 41:490-491.

137. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. *Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach*. J Gastroenterol Hepatol. 2006; 21:1366-1371.
138. Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rattu M, Trivello R, et al. *Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population*. J Clin Gastroenterol. 2008; 42:527-532.
139. Park J, Kang W, Ryu SW, Kim WI, Chang DY, Lee DH, et al. *Hepatitis C virus infection enhances TNF α -induced cell death via suppression of NF- κ B*. Hepatology. 2012; 56:831-840.
140. Suryaprasad AG, Prindiville T. *The biology of TNF blockade*. Autoimmun Ver. 2003; 2:346-357.
141. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. *Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review*. World J Gastroenterol. 2013; 19:7867-7873.
142. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Groote D, Berthelot P, et al. *Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity*. J Hepatol. 1999; 30:185-191.
143. Dill MT, Duong FH, Vogt JE, Bibert S, Bochud PY, Terracciano L, et al. *Interferon-induced gene expression is a stronger predictor of treatment response than IL28B genotype in patients with hepatitis C*. Gastroenterology. 2011; 140:1021-1031.
144. Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, Fang JW, Davis GL, Shen L, Urdea MS, Kolberg JA, Lau JY. *Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection*. Dig Dis Sci. 1997; 42:2487-2494.
145. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, Huber C. *Serum levels of cytokines in chronic liver diseases*. Gastroenterology. 1992; 103:264-274.
146. Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J. *Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C*. Hepatology. 1996; 23:210-217.
147. Ghavami S, Hashemi M, Kadkhoda K, Alavian SM, Bay GH, Los M. *Apoptosis in liver diseases--detection and therapeutic applications*. Med Sci Monit. 2005; 11:RA337-RA345.

148. Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, Franceschini F. *Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases*. *Autoimmun Rev*. 2008; 8:104-106.
149. Magliocco MA, Gottlieb AB. *Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection:report of 3 cases*. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:580-584.
150. Cecchi R, Bartoli L. *Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept)*. *Dermatol Online J*. 2006; 12:4.
151. De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, Carbone A, Siciliano M, Amerio PL. *Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C*. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:1102-1104.
152. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. *Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus*. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:97-99.
153. Niewold TB, Gibofsky A. *Concomitant interferon-alpha therapy and tumor necrosis factor alpha inhibition for rheumatoid arthritis and hepatitis C*. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2335-2337.
154. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. *Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis*. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45:1294-1297.
155. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. *Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C*. *J Rheumatol*. 2004; 31:107-109.
156. Abdelmalek MF, Liu C, Valentine JF. *Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon, ribavirin, and infliximab in a patient with Crohn's disease*. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1333-1334.
157. Khanna M, Shirodkar MA, Gottlieb AB. *Etanercept therapy in patients with autoimmunity and hepatitis C*. *J Dermatolog Treat*. 2003; 14:229-32.
158. Helliwell PS, Taylor WJ. *Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugsecomparison of drugs and adverse reactions*. *J Rheumatol*. 2008; 35:472-476.

159. Viganò M, Degasperi E, Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. *Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management*. *Expert Opin Biol Ther*. 2012; 12:193-207.
160. Sansone S, Guarino M, Castiglione F, Rispo A, Auriemma F, Loperto I, et al. *Hepatitis B and C virus reactivation in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:3516-3524.
161. Vigna-Perez M, Abud-Mendoza C, Portillo-Salazar H, Alvarado-Sanchez B, Cuevas-Orta E, Moreno-Valdes R, et al. *Immune effects of therapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis*. *Clin Exp Immunol*. 2005; 141:372-380.
162. Conde-Taboada A, Muñoz JP, Muñoz LC, López-Bran E. *Infliximab treatment for severe psoriasis in a patient with active hepatitis B virus infection*. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:1077-1080.
163. Cooper S, Erickson AL, Adams EJ, Kansopon J, Weiner AJ, Chien DY, et al. *Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus*. *Immunity*. 1999; 10:439-449.
164. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P, et al. *Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus*. *J Exp Med*. 2000; 191:1499-1512.
165. Abuchar A, Vitiello M, Kerdel FA. *Psoriasis treated with ustekinumab in a patient with hepatitis C*. *Int J Dermatol*. 2013; 52:381-382.
166. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF. *The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C*. *Br J Dermatol*. 2013; 169:1295-1303.
167. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. *Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting*. *Br J Dermatol*. 2013; 168:609-616
168. Heppt F, Sticherling M. *Psoriasis as a Manifestation of an Immune Reconstitution in Two Patients with Hepatitis C Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir*. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97:526-527.
169. Dore GJ. *The changing therapeutic landscape for hepatitis C*. *Med J Aust*. 2012; 196:629-632.