U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Efeito da perda ponderal na gravidade da psoríase em doentes obesos

Mariana Martins Moreira de Sá

M

2020

Efeito da perda ponderal na gravidade da psoríase em doentes obesos

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Artigo de revisão bibliográfica

Mariana Martins Moreira de Sá

6ºano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: marianasamartins@hotmail.com

Orientador: Prof. Doutor Tiago Torres

Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia- Centro Hospitalar Universitário do Porto

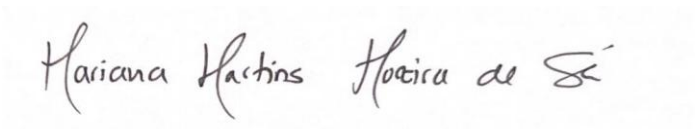
Professor Auxiliar Convidado de Dermatologia do Mestrado Integrado de Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Porto, 13 Maio de 2020

Prof. Doutor Tiago Torres



Mariana Martins Moreira de Sá



Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Tiago Torres, agradeço por se ter mostrado sempre disponível, interessado e pronto a ajudar. Obrigada pela confiança que depositou em mim ao ter aceite ser meu orientador. Obrigada por me ter acompanhado nesta jornada, incentivando-me sempre na busca de novos conhecimentos.

À minha família que esteve presente em todos os momentos do meu percurso académico, dando-me todo o apoio e suporte necessários para completasse esta etapa da minha vida da melhor forma possível.

Abstract

Psoriasis is a chronic, autoimmune inflammatory disease that affects the skin and joints and is present in 2-4% of the world's population, with increasing incidence. It is characterized by erythematous papules and plaques, which can be associated with itching.

Psoriasis is associated with several comorbidities, namely psoriatic arthritis, cardiovascular and metabolic diseases such as hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and obesity.

In view of the negative impact of this disease on the quality of life of individuals, new therapeutic options are being explored, which can improve patients' symptoms and even prevent the development of this disease, among which weight loss is presente.

The purpose of this literature review is to summarize the current literature on the impact of weight loss on obese patients in psoriasis, to clarify the pathophysiological mechanisms that correlate obesity and psoriasis, highlighting the importance of weight loss in the systemic treatment of this disease in order to improve its control and, in some cases, prevent its development.

The bibliographic material was searched in the electronic databases PUBMED and MEDLINE. This review included original articles, bibliographic reviews and case series, with publication dates from 1986 to 2019.

Key-words: Psoriasis, weight loss, systemic inflammation, obesity, cardiometabolic comorbidities, cardiovascular disease.

Resumo

A Psoríase é uma doença inflamatória crónica, auto-imune, que atinge a pele e articulações, estando presente em 2-4% da população mundial com incidência crescente. A nível cutâneo, manifesta-se por pápulas e placas eritematosas descamativas, a que se pode associar prurido.

A psoríase encontra-se associada a diversas comorbilidades nomeadamente, artrite psoriática, doenças cardiovasculares e metabólicas, tais como hipertensão, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e obesidade.

Face ao impacto negativo desta doença na qualidade de vida dos indivíduos, estão a ser exploradas novas opções terapêuticas, que possam melhorar a sintomatologia dos doentes e até mesmo evitar o desenvolvimento desta patologia, entre as quais se apresenta a perda ponderal.

O objectivo desta revisão bibliográfica é sintetizar a literatura actual sobre o impacto da perda ponderal na gravidade da psoríase em doentes obesos. Adicionalmente, pretende-se esclarecer os mecanismos fisiopatológicos que correlacionam obesidade e a psoríase, destacando a importância da perda ponderal no tratamento sistémico desta doença, de modo a melhorar o seu controlo, e em alguns casos, prevenir o seu desenvolvimento.

A pesquisa do material bibliográfico foi efetuada nas bases de dados electrónicas PUBMED e MEDLINE. Nesta revisão foram incluídos artigos originais, revisões bibliográficas e séries de casos, com datas de publicação entre 1986 a 2019.

Palavras-chave: Psoríase, perda ponderal, inflamação sistémica, obesidade, comorbilidades cardiometabólicas, doença cardiovascular.

Lista de Abreviações

Anti-TNF-α– Inibidor do Fator de Necrose Tumoral Alfa
ASC– Área de Superfície Corporal
DLQI– *Dermatology life Quality Index*
DM2– Diabetes *Mellitus* tipo 2
GLP-1– *Glucagon-like peptide-1*
HLA– *Human leukocyte antigen*
IL– Interleucina
IMC– Índice de Massa Corporal
Kcal– Quilocaloria
Kg– Quilograma
M-CSF– *Macrophage Colony Stimulating Factor*
MCP-1– *Monocyte chemoattractant protein 1*
MTX– Metotrexato
N– Número
OR– Odd ratio
PASI 75– Redução superior ou igual a 75% no PASI
PASI– *Psoriasis Area Severity Index*
PUVA– Psoralen e Ultra-violeta A
P– Probabilidade de significância
Th– Células T-*helper*
TNF-α– Fator de Necrose Tumoral alfa
Vs. – Versus

Índice

Introdução 1
Objetivos e metodologia 2
Psoríase e obesidade: Qual a associação?
a)Epidemiologia 3
b)Mecanismos fisiopatológicos 3
c)Fatores genéticos 4
Impacto da obesidade no tratamento farmacológico da psoríase 4
Perda ponderal no tratamento da psoríase em doentes obesos.
a)Alterações do estilo de vida: Restrição da ingestão calórica e exercício físico 6
b)Perda ponderal através de terapêutica farmacológica 8
c)Cirurgia bariátrica: Uma opção viável para prevenção e tratamento? 8
Discussão 10
Conclusão 12
Bibliografia vi
Anexo xii

Introdução

A Psoríase é uma doença inflamatória crónica, auto-imune, com importante predisposição genética [4] e que atinge a pele e articulações. Está presente em cerca de 2-4% da população mundial, com incidência crescente. As manifestações cutâneas incluem pápulas e placas eritematosas, descamativas a que se pode associar prurido. [1] [2] As regiões corporais mais frequentemente envolvidas são os cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombar, podendo, afetar as unhas em 35 a 50 % dos casos. Qualquer segmento corporal pode ser envolvido, existindo diferentes graus de atingimento, desde de doença limitada a muito extensa. [5]

A psoríase encontra-se associada a diversas comorbilidades, sendo a mais comum a artrite psoriática, uma artrite inflamatória que afeta mais de 34% dos doentes com psoríase. [6] Adicionalmente, vários estudos epidemiológicos demonstraram a associação da psoríase a doenças cardiovasculares e metabólicas, tais como hipertensão, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e obesidade. [7] [8]

Face ao impacto negativo desta doença na qualidade de vida dos doentes, novas opções terapêuticas têm vindo a ser exploradas, com o intuito de melhorar a sintomatologia dos doentes e até mesmo evitar o desenvolvimento desta patologia. A perda ponderal, entre outras, insurge-se como uma possível terapêutica. [1]

A obesidade, definida por um índice de massa corporal superior a 30 Kg/m^2, apresenta maior prevalência entre indivíduos com psoríase ou artrite psoriática (30-40%), quando comparados com a população geral (15-20%). [9] Estudos longitudinais de base populacional sugerem uma relação causal entre a obesidade e o desenvolvimento/maior gravidade da psoríase. [10]Esta relação causal é atribuída em parte, às citoquinas pró-inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo, que aumentam a inflamação mediada por Th17 e IL-23, as quais desempenham um papel central na patogénese da psoríase. [11]

O modo como a perda ponderal interfere com a psoríase não é claro, sendo provavelmente multifactorial. [10] No presente artigo de revisão, serão esclarecidos os mecanismos fisiopatológicos que correlacionam obesidade e psoríase, discutidas as diferentes estratégias para perda ponderal e o seu impacto na gravidade da doença, destacando a importância da dieta e do exercício físico como adjuvantes terapêuticos. [1]

Objetivos e metodologia

Com esta revisão bibliográfica pretende-se sintetizar a literatura atual sobre a perda ponderal, como parte integrante da terapêutica da psoríase em doentes obesos. Serão abordados os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e genéticos que correlacionam estas patologias. Adicionalmente, serão abordadas as diversas formas através das quais a perda ponderal poderá ser conseguida (alterações do estilo de vida, terapêutica farmacológica e cirúrgica) e o seu impacto no controlo da doença.

Para a realização deste artigo de revisão foram utilizados artigos originais, revisões bibliográficas e séries de casos, que se consideraram pertinentes. A pesquisa do material bibliográfico foi efetuada em bases de dados eletrónicas PUBMED e MEDLINE, usando as palavras-chave psoríase, perda ponderal, inflamação sistémica, obesidade, comorbilidades cardiometabólicas, doença cardiovascular. Nesta revisão bibliográfica são referenciados artigos publicados entre 1986 a 2019, mantendo-se sobretudo o foco na literatura mais atual.

Psoríase e obesidade: Qual a associação?

a)Epidemiologia

Nos últimos anos foram descritos factores epidemiológicos, fisiopatológicos e genéticos que correlacionam a psoríase e a obesidade.

Em 1986 foi realizado um estudo na Suécia por Lindegård [12], que incluiu 159 200 indivíduos seguidos durante um período de 10 anos. Neste estudo, verificou-se uma maior prevalência de obesidade em mulheres com psoríase, comparativamente à população feminina não psoriática.

Em 2005, um outro estudo envolvendo 560 indivíduos, veio corroborar esta associação, ao verificar um maior risco de desenvolvimento de psoríase, em doentes com excesso de peso (IMC= 26-29 Kg/m^2) e obesos (IMC≥30 Kg/m^2), quando comparados a indivíduos com um peso normal (OR., 1,6 e 1,9, respectivamente). [13] [14]

Mais recentemente, uma meta-análise realizada em 2012, baseada em 16 estudos observacionais e abrangendo um total de 2,1 milhões de indivíduos, colocou em evidência que indivíduos com psoríase tinham um risco significativamente superior ao da população geral de desenvolver obesidade (1,46 para psoríase ligeira e 2,23 para psoríase grave). [15]

Deste modo, tendo por base os estudos acima mencionados, pode-se concluir que a associação entre psoríase e obesidade se encontra devidamente documentada. Contudo, o modo como estas patologias se correlacionam mantém-se tema de debate, na medida em que as evidências epidemiológicas atuais não esclarecem o que ocorre em primeiro lugar, se a obesidade, se a psoríase. [14] Apesar de não existirem certezas, o estudo retrospectivo de Herron *et al*. [16] sugeriu que a psoríase precede o desenvolvimento de obesidade, ao avaliar o peso de 557 doentes, antes e após o diagnóstico de psoríase. Esta hipótese foi também corroborada por Mallbris *et al*. [17]

Um estudo *cohort* realizado em 78 626 enfermeiras americanas, com um período de *follow-up* de 14 anos, e no qual se verificaram 892 casos de psoríase, encontrou uma associação positiva entre o IMC (calculado a cada 2 anos) e o risco de incidência de psoríase. Neste estudo foi demonstrado que um IMC superior, estaria associado a um maior risco de incidência da doença. [18]Adicionalmente, um outro estudo verificou que para um aumento de uma unidade no IMC, o risco de desenvolver psoríase aumentaria cerca de 9% [19], sugerindo que a obesidade representa um fator de risco independente, para o desenvolvimento da doença. [14] [18]

b)Mecanismos fisiopatológicos

Se analisarmos os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas doenças, é possível perceber a relação entre elas e assim, compreender o impacto que a perda ponderal poderá ter

no controlo da psoríase. Esta última, caracteriza-se por uma anormal proliferação e diferenciação dos queratinócitos da epiderme, devido a um processo inflamatório sustentado [4], secundário a uma desregulação do sistema imune inato e adaptativo. [20] [21]

A psoríase caracteriza-se pela proliferação de linfócitos T-*helper* (Th)-1, Th-17 e Th-22, responsáveis pela produção de mediadores pro-inflamatórios tais como, fator de necrose tumoral (TNF)-α, interferão -γ , IL-6, IL-2, IL-17 e IL-22, que participam na proliferação dos queratinócitos. [22] [23] [4] Estes por sua vez, produzem factores de crescimento autócrinos e citoquinas (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-20), que conduzem à hiperplasia epidérmica e ao recrutamento de células T, permitindo uma amplificação da resposta inflamatória. [24] [25]

O tecido adiposo pode ser considerado um órgão endócrino e imune, com um papel central na regulação da homeostasia metabólica em indivíduos saudáveis, [26] [27] [28] uma vez que é responsável pela secreção de mediadores, cuja função passa pela regulação do sistema imunitário, do metabolismo e de processos inflamatórios. [14]

No tecido adiposo há acumulação de macrófagos activados, que estimulam a secreção de mediadores inflamatórios (TNF-α, IL-6, M-CSF, MCP-1), comuns à psoríase [29] e ainda adipocinas, que incluem as citocinas clássicas como a IL-6, TNF-α e moléculas específicas (adinopectina, leptina e resistina).

As adipocinas, exceptuando a adinopectina (que apresenta propriedades anti-inflamatórias) [30] são pro-inflamatórias, contribuindo para que a obesidade seja por si só um estado inflamatório crónico de baixo grau. [26] Adicionalmente, foi demonstrado que o tecido adiposo pode levar à ativação de células Th-17, com produção de IL-17, que está na base da patogénese da psoríase. [30]

Em suma, a actividade inflamatória dos adipócitos pode explicar em parte, a associação entre estas doenças.

c)Fatores genéticos

Atualmente, sabe-se que existe uma predisposição genética comum a estas doenças, a qual se relaciona gene HLA- Cw6. Doentes obesos que apresentem este gene de susceptibilidade, têm um risco 35 vezes superior de desenvolver psoríase. [31]

Impacto da obesidade no tratamento farmacológico da psoríase

Quando falamos em obesidade num doente com psoríase, a necessitar de terapêutica farmacológica, várias são as dificuldades que se colocam. A eficácia dos fármacos surge entre as múltiplas dificuldades, uma vez que de um modo geral, a obesidade se associa a uma menor resposta ao tratamento sistémico e biológico. Este facto, parece dever-se a fatores

farmacocinéticos, ocorrendo sobretudo em fármacos com doses fixas. Por outro lado, estando a obesidade muitas vezes associada a outras patologias, como síndrome metabólico e esteatose hepática, o risco de efeitos adversos é maior neste grupo de doentes. Adicionalmente, a obesidade poderá associar-se a um maior custo terapêutico, quando a posologia dos fármacos é ajustada ao peso do doente. [14]

Um dos fármacos mais utilizado no tratamento sistémico da psoríase é o metotrexato (MTX), um fármaco modificador de doença que atua por inibição da síntese de folato. Estudos demonstraram que em indivíduos com excesso de peso, a obesidade apresenta-se como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de hepatotoxicidade. Assim, o doseamento das transaminases deverá ser realizado com maior regularidade nestes doentes. [32] [33] [34]

Apesar de ainda não estar totalmente esclarecido o impacto da obesidade na resposta ao tratamento sistémico com MTX, um estudo realizado em 2009 mostrou que a eficácia deste fármaco não era afetada pela obesidade, havendo apenas uma maior susceptibilidade para diminuição da resposta à terapêutica a longo prazo. Este mesmo estudo, demonstrou que as terapêuticas com corticóides tópicos e PUVA, não sofriam diminuição da sua eficácia no contexto de obesidade. [36]

Relativamente à terapêutica com ciclosporina, um estudo realizado em 16 doentes com psoríase, demonstrou que para uma dada dose do fármaco, as suas concentrações séricas eram superiores em indivíduos obesos, comparativamente a não obesos, facto explicado por se tratar de um fármaco lipofílico. Deste modo, a ciclosporina acarreta um maior risco de nefrotoxicidade em doentes obesos. [37] Além do mencionado, a obesidade parece ter impacto na eficácia do tratamento com ciclosporina, uma vez que o ensaio clínico de Gisondi *et al*. demonstrou que a perda ponderal moderada (5-10% do peso corporal), em doentes com psoríase em placas moderada a severa, permitia aumentar a resposta à terapêutica com ciclosporina de baixa dose, quando comparados com o grupo de controlo. [38]

Relativamente aos agentes biológicos, e principalmente àqueles em que a dose não é ajustada ao peso, é possível que a sua eficácia seja menor, porque o tecido adiposo, especialmente a nível abdominal, secreta entre outras substâncias, TNF-α. Assim, a existência de níveis superiores de TNF-α em circulação em indivíduos obesos, poderá condicionar menor eficácia dos agentes anti-TNF-α, já que o seu papel consiste na eliminação desta citoquina pro-inflamatória, quer da circulação, quer das placas de psoríase. [39] [40]

Naldi *et al*. [41] publicaram um estudo relativo a doentes com psoríase tratados com agentes biológicos, no qual se demonstrou que o IMC é um preditor de reposta à terapêutica, uma vez que a proporção de doentes que alcançavam uma redução de 75% no PASI diminuía com o aumento do IMC. O estudo observacional de Bardazzi *et al.* [42] veio também corroborar o

impacto do IMC na eficácia do tratamento. Este estudo incluiu 33 doentes a realizar vários agentes biológicos, nomeadamente etanercept, adalimumab, infliximab e efalizumab, tendo verificado que ao fim de 4 meses, os doentes que aumentaram o seu peso, não atingiram uma redução igual ou superior a 50% no PASI. Neste estudo, os 7 doentes que diminuíram o seu peso atingiram uma redução do PASI superior ou igual a 90% ou um PASI 75. Em 2014, Edson-Heredia *et al*. [43] ao analisarem os factores clínicos e demográficos com maior influência na resposta à terapêutica biológica, verificaram que o IMC era o fator com maior impacto.

É importante referir que existe alguma controvérsia quanto ao impacto IMC na eficácia terapêutica, particularmente no caso do etanercept, em que vários estudos relativos a este fármaco, não demonstraram qualquer associação entre a sua eficácia e o IMC. [44] [45] [46]

Apesar do anteriormente mencionado, a evidência sugere que o IMC>30 kg/m^2 poderá ter influência na capacidade do doente atingir o efeito terapêutico completo, dependendo da terapêutica biológica utilizada. [8]

Perda ponderal no tratamento da psoríase em doentes obesos

a)Alterações do estilo de vida: Restrição da ingestão calórica e exercício físico.

O ensaio clínico de Gisondi *et al*. em 2008, avaliou a eficácia da combinação de uma dieta hipocalórica (num valor de 500kcal abaixo das necessidades basais individuais calculadas) com ciclosporina em baixa dose (2,5 mg/kg/dia), no tratamento de doentes com psoríase moderada a severa e IMC> 30kg/m^2. O estudo incluiu um total de 61 doentes, sendo a terapêutica realizada durante 24 semanas. Os doentes foram submetidos a avaliações mensais, com ajuste de dose da ciclosporina em função do seu peso. O grupo de doentes que associou a dieta hipocalórica à terapêutica com ciclosporina apresentou uma redução de 5 a 10% do seu peso, atingindo numa percentagem significativamente superior um PASI 75 (66,7% vs 29% no grupo controlo sob ciclosporina apenas). [38]

Contudo, em 2012 Kimball *et al.* [47] ao compararem o PASI alcançado entre indivíduos tratados com recurso a intervenções diatéticas e fototerapia, e indivíduos tratados exclusivamente com fototerapia, após 12 semanas de seguimento, não verificou diferenças significativas no PASI. [10]

O impacto da dieta hipocalórica na manutenção da remissão da psoríase foi estudado por Del Giglio *et al.* [48] O ensaio clínico incluiu 42 doentes obesos (IMC>30 kg/m^2), nos quais a remissão da doença tinha sido alcançada em 12 semanas de tratamento com MTX. Após descontinuação terapêutica, 22 doentes foram randomizados para realizar dieta hipocalórica (1200-1600 kcal/dia) durante 24 semanas, permanecendo o grupo controlo sem intervenções

diatéticas. Neste ensaio clínico, apesar de não se ter verificado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos relativamente à manutenção remissão da doença, verificou-se uma tendência para que a recidiva ocorra mais lentamente no grupo sob dieta hipocalórica. [8]

Em 2013, o ensaio clínico de Jensen *et al.* [49] avaliou 60 doentes com um IMC > 27 kg/m^2 (IMC médio de 34,2 kg/m^2), que se encontravam a realizar terapêutica para psoríase em placas, a qual foi mantida e inalterada durante o estudo (20% a realizar terapêutica sistémica, sem alteração da terapêutica nos últimos 3 meses). Entre os doentes, 30 foram randomizados para associarem à sua terapêutica farmacológica basal uma dieta hipocalórica (800-1000 kcal/dia). Os restantes 30 doentes, grupo controlo, mantiveram a terapêutica base, sem restrições diatéticas. O follow-up foi de 16 semanas, tendo-se verificado uma perda ponderal superior em 15,4 kg (95%CI, 12,3-18,5kg; *P* <0,001) no grupo que realizou dieta hipocalórica. A redução do PASI no grupo de intervenção, apesar de superior ao grupo controlo, não foi estatisticamente significativa (P=0,06). Relativamente ao DQLI, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (P=0,02), com uma redução superior no grupo de intervenção. [8]

Em 2014 o ensaio clínico de Naldi *et al.* [50] analisou a relação entre a perda ponderal através de intervenções no estilo de vida (controlo diatético e prática de exercício físico) e a gravidade da psoríase. A amostra incluiu 303 indivíduos sob terapêutica sistémica sem remissão após 4 semanas de terapêutica contínua, IMC ≥ 25 kg/m^2 e PASI ≥ 10. No grupo controlo, além da terapêutica farmacológica de base, os doentes receberam informações sobre a importância da dieta no controlo da psoríase, sem contudo receber prescrição diatética. O grupo de intervenção foi submetido a um plano diatético e de exercício físico em associação à sua terapêutica basal. Após 20 semanas de seguimento, mesmo com uma perda ponderal inferior a 5%, a redução média do PASI no grupo de intervenção foi de 48%, sendo significativamente superior à redução do PASI no grupo controlo, cujo valor foi de 25,5% (95% CI, P=0,02). [1]

Al-Mutari and Nour [51] num ensaio clínico envolvendo 262 doentes, investigaram o impacto da perda ponderal através de alterações do estilo de vida, na eficácia da terapêutica biológica em doentes obesos ou com excesso ponderal (25 ≤IMC<35). Entre os agentes biológicos utilizados encontrava-se o infliximab, adalimumab, etanercept e ustekinumab. No grupo de intervenção, além da terapêutica biológica realizada no grupo controlo, associou-se restrição diatética de acordo com o gasto energético em repouso calculado. Após 24 semanas de seguimento, à semelhança dos ensaios clínicos anteriores, foi também possível verificar uma diferença estatisticamente significativa no PASI entre os grupos. A melhoria do PASI no grupo de intervenção foi de 85% vs. 69% no grupo controlo. Na tabela I, em anexo, pode ser consultado um quadro resumo dos vários estudos mencionados.

b)Perda ponderal através de terapêutica farmacológica

Atualmente, poucos são os estudos no âmbito da avaliação do impacto das terapêuticas farmacológicas para perda ponderal, como adjuvantes no tratamento sistémico da psoríase em doentes obesos. Os estudos existentes são sobretudo relativos aos análogos da GLP-1 (*glucagon-like peptideo-1*). Estes fármacos mimetizam a hormona endógena *glucagon-like peptide 1*, a qual é responsável pela regulação dos níveis de glucose sérica, através da estimulação da secreção de insulina (glucose dependente), diminuição da secreção de glucagon e atraso do esvaziamento gástrico promovendo a saciedade. [52]

Relativamente ao papel imunológico dos análogos GLP-1, estudos demonstraram que estes fármacos se associavam a uma diminuição da expressão de citoquinas induzidas pelo TNF-α, o qual desempenha um papel central na resposta inflamatória presente na psoríase. [53] [54]

Numa série de casos de Ahern *et al.* [55] e Buysschaert *et al*. [54] , o efeito dos análogos de GLP-1 foi avaliado em diabéticos tipo 2, obesos e com psoríase. Em ambos os estudos, verificou-se uma redução significativa do PASI em diabéticos obesos tratados com liraglutide ou exenatide. De salientar, que de acordo com e Buysschaert *et al*. [54], Hogan *et al*. [53] e Faurschou *et al.* [56] a redução do PASI, antecede qualquer perda ponderal, podendo este facto ser explicado pelos efeitos anti-inflamatórios dos análogos de GLP-1 per si, com efeitos diretos e indiretos no sistema imunológico, independentes das alterações no peso e controlo glicémico. [54]

Faurschou *et al*. [57] avaliaram o efeito do liraglutide ao longo de 8 semanas, em obesos com psoríase normoglicémicos. Contudo, apesar da redução significativa do peso, não se verificaram alterações significativas no PASI, sugerindo que os efeitos benéficos dos análogos de GLP-1 na psoríase, são dependentes da presença de diabetes *mellitus*.

Podemos concluir que esta classe farmacológica, quando utilizada em doentes com psoríase no contexto de obesidade e diabetes, permite, além do controlo da hiperglicemia e perda ponderal, a redução do PASI. Esta redução é explicada quer pela perda ponderal, quer pelo efeito do fármaco sobre o sistema imunológico, abrindo-se uma nova possibilidade para a sua utilização. [58]

c)Cirurgia bariátrica: Uma opção viável para prevenção e tratamento?

O impacto da cirurgia bariátrica na psoríase foi estudado em apenas algumas séries de casos. Romero-Talamas *et al*. [59] realizaram uma revisão retrospectiva de 33 indivíduos com obesidade mórbida e psoríase, que foram submetidos a cirurgia bariátrica. Verificou-se que 13 destes doentes (40%) apresentaram melhoria, através de uma redução da área de superfície corporal (ASC) ou menor necessidade de terapêutica. Entre os 33 doentes, apenas 1 terá piorado. A redução da ASC foi de 4%, sendo considerada uma redução estatisticamente significativa. [59] [60]

Entre as abordagens cirúrgicas utilizadas, verificou-se à semelhança de outros estudos [61], que o *bypass* gástrico em Y de roux apresentou melhor *outcome*, quando comparado com a banda gástrica e gastrectomia vertical [59], devendo-se provavelmente ao rápido aumento de GLP--1 com efeito anti-inflamatório.

Uma das questões que se coloca atualmente é quais os doentes poderão beneficiar de cirurgia para a perda ponderal. No estudo observacional de Heredi *et al*. [62], que avaliou a prevalência da obesidade entre indivíduos com um aparecimento tardio da psoríase (após os 40 anos de idade), e indivíduos com aparecimento mais precoce, concluiu-se que existe uma maior associação entre obesidade e maior perímetro abdominal, em doentes com um aparecimento mais tardio [62] [60]. Adicionalmente, o estudo de Hossler *et al*. [63] demonstrou que quanto mais tardio for o início da doença, maior é a reposta à terapêutica cirúrgica, corroborando que é este grupo de doentes que mais beneficiarão deste tipo de abordagem.

Quando se compara a perda ponderal conseguida através da cirurgia bariátrica, com as alterações do estilo de vida, verifica-se que a terapêutica cirúrgica permite uma perda ponderal adicional de cerca de 16-30%, associando-se ainda taxas de remissão superiores para a diabetes *mellitus* e síndrome metabólico. [64]

Como foi anteriormente mencionado, o estudo de Romero-Talamas *et al*. [59] verificou uma redução da área de superfície corporal com psoríase de 4%, após cirurgia bariátrica, enquanto Naldi *et al.* mostraram que a dieta aliada a exercício físico durante 20 semanas, permitiam uma redução do IMC em 3% e uma redução média de 48% do PASI. [50]

Conclui-se que são necessários mais estudos que comparem directamente ambas as abordagens, mas independentemente de qual a que apresenta maior vantagem em termos de controlo da doença, podemos inferir que a perda ponderal é sempre um adjuvante importante na optimização terapêutica.

Quando falamos não do controlo da doença, mas da sua prevenção, os estudos parecem ser mais esclarecedores. Dois estudos *cohort* escandinavos sugerem que a cirurgia bariátrica em obesos diminui o risco de desenvolvimento de psoríase. [65] [66] No estudo de Egeberg *et al.* [66], o *bypass* gástrico foi único procedimento cirúrgico que se associou à diminuição do risco de desenvolver psoríase (hazard ratio ajustado 0,52, 95% CI 0,33-0,81, P = 0,004). Contudo, Maglio *et al*. [65], não encontraram diferenças significativas entre os vários procedimentos, concluindo apenas que a cirurgia bariátrica permite uma redução de 32% no risco de desenvolver a doença.

Discussão

Com base na bibliografia citada, podemos verificar que a associação entre obesidade e psoríase encontra-se devidamente documentada e fundamentada, sendo conhecidos aspectos epidemiológicos, genéticos e fisiopatológicos comuns, e que explicam a sua associação. Contudo, o modo como estas patologias se correlacionam, ainda é motivo discussão. Se por um lado, alguns estudos epidemiológicos colocam em evidência a obesidade, como sendo um fator de risco independente para a psoríase [19], por outro, a hipótese de que a psoríase antecede o aparecimento da obesidade, ganha força de acordo com os estudos de Herron *et al.* [16] e de Mallbris *et al.* [17]

Quando avaliamos o impacto da obesidade no tratamento farmacológico da psoríase, verificamos que, estando a obesidade muitas vezes associada a outras patologias como síndrome metabólico e esteatose hepática, o risco de efeitos adversos dos fármacos é maior. Adicionalmente, a necessidade de prescrição dos fármacos ajustada ao peso do doente, poderá acarretar um custo terapêutico superior. [14]

Uma questão cuja reflexão é de extrema importância é a eficácia dos fármacos convencionais usados no tratamento da psoríase. De acordo com a bibliografia, e de um modo geral, a eficácia dos mesmos encontra-se diminuída neste grupo de doentes, sobretudo no que diz respeito aos agentes biológicos. A menor eficácia dos fármacos em doentes obesos poderá ter duas possíveis razões: a menor distribuição corporal do fármaco pelo aumento do IMC, e o aumento da actividade pró-inflamatória secundária a um maior número de adipócitos. [8]

Quando nos focamos na perda ponderal como parte integrante do tratamento de doentes obesos com psoríase, várias são as medidas a adotar: desde alterações no estilo de vida, pelas quais se entende dieta e exercício físico, terapêuticas farmacológicas, e em determinados casos cirurgia bariátrica.

No que concerne ao impacto da perda ponderal através de uma dieta hipocalórica (valor kcal variável de acordo com os ensaios), o ensaio clínico de Gisondi *et al*. [38], mostrou que a mesma, quando associada ao tratamento com ciclosporina, permite um melhor controlo da doença, com uma maior percentagem de doentes a atingir um PASI 75. No ensaio clínico de Del Giglio *et al*. [48], apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas na manutenção da remissão da doença, verificou-se uma tendência para um período de remissão mais duradouro, no grupo em que foi associada à terapêutica com MTX a restrição da ingestão calórica. O ensaio clínico de Jensen *et al.* [49] veio dar força à hipótese, uma vez que evidenciou uma redução clinicamente significativa na severidade da psoríase e uma redução estatisticamente significativa no DLQI, no grupo sob dieta hipocalórica em associação à sua terapêutica basal. Contudo, é

importante salientar que uma das limitações comuns aos ensaios clínicos mencionados, é o facto de englobarem um número reduzido de doentes na sua amostra.

Ensaios clínicos mais recentes, nomeadamente o de Naldi *et al.* [50] e Al-Mutari and Nour [51] , mostraram reduções significativas no PASI do grupo de indivíduos, cuja perda ponderal foi conseguida através de intervenções no estilo de vida, independentemente das terapêuticas sistémicas utilizadas. Entre os ensaios clínicos mencionados ao longo desta revisão, apenas dois não mostraram diferenças estatisticamente significativas no PASI entre os grupos de estudo. No ensaio clínico de Kimball *et al.* [47], este facto poderá estar relacionado com a dimensão reduzida da amostra (N=30) e um curto período de *follow-up* (12 meses). Relativamente ao ensaio clínico de Jensen *et al.* [49], apesar de não existirem diferenças significativas entre os PASI alcançados, verificou-se contudo, uma diferença estatisticamente significativa no DQLI, com uma redução superior no grupo de intervenção.

Assim, de acordo com os resultados dos ensaios clínicos, a perda de peso em doentes obesos através da restrição calórica e prática de exercício físico, parece ter benefício no controlo da doença, quando combinada com a terapêutica farmacológica. [8]

A perda ponderal poderá ser também conseguida com recurso a terapêutica farmacológica. No entanto, os estudos neste âmbito são escassos e sobretudo relativos a análogos de GLP-1. Em todas as séries de casos e no ensaio clínico de Faurschou *et al*. [57] verificaram-se perdas ponderais significativas. Contudo, a redução significativa do PASI ocorreu apenas entre obesos diabéticos. De salientar que, de acordo com Buysschaert *et al*. [54], a redução do PASI era atingida antes de qualquer valor de perda ponderal, sugerindo que o efeito imunomodulador per si desta classe farmacológica, poderá desempenhar um papel central na redução do PASI. Em suma, os análogos de GLP-1 contribuem para o controlo glicémico, perda ponderal, melhoria do status cardiometabólico dos doentes e diminuição do PASI, sobretudo no subgrupo de doentes obesos com DM2 e psoríase.

Mais estudos deverão ser realizados no sentido de compreender melhor qual o impacto que esta classe farmacológica poderá ter em doentes normoglicémicos, já que o único ensaio clínico existente apresenta uma amostra de doentes muito reduzida (N=20) e um período de *follow-up* curto (8 semanas), podendo após este período vir a existir uma diferença significativa entre os grupos, dado que no estudo se denotava uma tendência para tal. [57]

O impacto da cirurgia bariátrica na gravidade da psoríase foi avaliado em vários estudos, tendo-se verificado em todos eles uma redução significativa do PASI (com variações deste valor entre os estudos). [61] [59] Adicionalmente, parece existir uma melhor resposta à terapêutica em indivíduos com um início mais tardio da doença de acordo com Hossler *et al*. [63].

No que respeita à redução da incidência da doença, Egeberg *et al.* [66]e Maglio *et al*. [65] verificaram uma redução da mesma em obesos submetidos a cirurgia bariátrica. No estudo de Egeberg *et al.* [66] foi identificada uma superioridade do *bypass* gástrico, contudo o mesmo não se verificou no estudo de Maglio *et al.,* no qual não foram encontradas diferenças significativas entre os procedimentos, quando formalmente testados. Neste sentido, conclui-se que estudos adicionais serão necessários, para esclarecer a existência de superioridade entre os procedimentos cirúrgicos.

A cirurgia bariátrica quando comparada com as alterações no estilo de vida, permite uma redução ponderal superior e mais efectiva no tempo, assim como um melhor controlo de doenças associadas, nomeadamente diabetes *mellitus* e síndrome metabólico. [60] De acordo com as *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence*, a cirurgia bariátrica é uma opção terapêutica para indivíduos com um IMC≥40 kg/m^2 ou IMC≥ 35 kg/m^2 se comorbilidades, entre as quais, de acordo com Mahil *et al.* [10], deverá estar incluída a psoríase.

Conclusão

A evidência sugere que a obesidade através de vias pro-inflamatórias, predispõe ao desenvolvimento e agravamento da psoríase. Apesar de se considerar necessário estudos adicionais, que possam elucidar o potencial da redução ponderal na gravidade da doença, o conhecimento atual sugere que intervenções no estilo de vida, como dieta e exercício físico, deverão integrar os cuidados de um doente com psoríase, como terapêuticas adjuvantes. Estas intervenções possibilitam uma melhoria pequena, mas significativa da doença cutânea, assim como das comorbilidades extracutâneas associadas, permitindo uma melhoria global da saúde do indivíduo. [14] [1]

Relativamente às terapêuticas farmacológica e cirúrgica como meio para perda ponderal e melhor controlo da doença, considera-se necessária maior evidência científica. Os estudos existentes apontam os análogos de GLP-1, como uma possibilidade terapêutica em doentes com psoríase, obesidade e DM2.

A cirurgia bariátrica deverá ser considerada em doentes que tenham IMC≥40 kg/m^2 ou IMC≥ 35 kg/m^2 se comorbilidades, entre as quais, segundo Mahil *et al.* [10], deverá estar incluída a psoríase. Adicionalmente, a terapêutica cirúrgica parece apresentar um potencial de prevenção do desenvolvimento da doença. [10]

Em suma, a psoríase é uma doença multifatorial que requer uma abordagem multidisciplinar e multimodal.

Bibliografia

[1] Alotaibi H A (October 24, 2018) Effects of Weight Loss on Psoriasis: A Review of Clinical Trials. Cureus 10(10): e3491. DOI 10.7759/cureus.3491.

[2] Christophers, E. (2001). Psoriasis - epidemiology and clinical spectrum. Clinical and Experimental Dermatology, 26(4), 314–320. doi:10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x .

[3] Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Acad Dermatol, 2013;68(4):654-62.

[4] A. R. a. K. Schäkel, "Psoriasis Pathogenesis and Treatment," *International Journal of Molecular Sciences,* 2019.

[5] Griffiths CEM, Barker JNWN: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007; 370:263-271.

[6] Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO,Nash P: Psoriatic arthritis: epidemiology,clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis 2005; 64(suppl 2):ii14–ii17.

[7] Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, J€org PC, Puig L, Emery P, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol 2010;130:1785-96..

[8] Debbaneh, M., Millsop, J. W., Bhatia, B. K., Koo, J., & Liao, W. (2014). Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss interventions. Journal of the American Academy of Dermatology, 71(1), 133–140. doi:10.1016/j.jaad.2014.02.012 .

[9] Takeshita J, Grewal S, Langan SM et al. Psoriasis and comorbid diseases:epidemiology. J Am Acad Dermatol 2017; 76:377–90..

[10] Mahil, S. K., McSweeney, S. M., Kloczko, E., McGowan, B., Barker, J. N., & Smith, C. H. (2019). Does weight loss reduce the severity and incidence of psoriasis or psoriatic arthritis? A critically-appraised topic. British Journal of Dermatology. doi:10.11.

[11] Lynch M, Ahern T, Sweeney CM et al. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. Int J Dermatol 2017; 56:1103–18.

[12] Lindegård B: Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middleaged urban, native Swedes. Dermatologica 1986; 172: 298–304.

[13] Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al: Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. J Invest Dermatol 2005; 125: 61–67..

[14] Jensen, P., & Skov, L. (2016). Psoriasis and Obesity. Dermatology, 232(6), 633–639. doi:10.1159/000455840 .

[15] Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ: The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Nutr Diabetes 2012; 2:e54..

[16] Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al: Impact obesity and smoking on psoriasis presentation and management. Arch Dermatol 2005; 141: 1727–1534.

[17] Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M: Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 614–621..

[18] Setty AR, Curhan G, Choi HK: Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. Arch Intern Med 2007; 167: 1670–1675.

[19] Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Ving_ard E, St_ahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. Acta Derm Venereol 2009;89: 492-7.

[20] Di Meglio, P.; Villanova, F.; Nestle, F.O. Psoriasis. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014, 4, 6. [CrossRef].

[21] Harden, J.L.; Krueger, J.G.; Bowcock, A.M. The immunogenetics of psoriasis: A comprehensive review. J. Autoimmun. 2015, 64, 66–73. [CrossRef] [PubMed].

[22] Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G: Cytokine network in psoriasis revisited. Eur Cytokine Netw 2011; 22: 160–168.

[23] Zhu K-J, Zhang C, Li M, Zhu C-Y, Shi G, Fan Y-M: Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. Clin Exp Dermatol 2013; 38: 478–483.

[24] Albanesi C, De Pità O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. Clin Dermatol. 2007;25(6):581-8.

[25] Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. Cytokine network in psoriasis revisited. Eur Cytokine Netw. 2011;22(4):1608.

[26] Cao H: Adipocytokines in obesity and metabolic disease. J Endocrinol 2014; 220:T47– T59.

[27] Brembilla NC, Boehncke W-H: Dermal adipocytes' claim for fame in psoriasis. Exp Dermatol 2016, Epub ahead of print.

[28] Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes. 2006;55(6):1537-45.

[29] Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796-808.

[30] Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y: Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. Autoimmun Rev 2014; 13: 981–1000.

[31] Jin Y, Zhang F, Yang S, Kong Y, Xiao F, Hou Y, et al: Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. J Dermatol Sci 2008; 52: 123–129.

[32] Berends MAM, Snoek J, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, van Oijen MGH, van Krieken JH, et al: Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 805–811.

[33] Malatjalian DA, Ross JB, Williams CN, Colwell SJ, Eastwood BJ: Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up. Can J Gast.

[34] Montaudie H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al: Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 12–18.

[35] Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesidad y psoriasis: naturaleza inflamatoria de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapéuticas. Actas Dermosifiliogr 2014;.

[36] Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB: Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. Clin Exp Dermatol 2009; 34: 140–144.

[37] Shibata N, Hayakawa T, Hoshino N, Minouchi T, Yamaji A, Uehara M: Effect of obesity on cyclosporine trough concentrations in psoriasis patients. Am J Health Syst Pharm 1998; 55: 1598–1602.

[38] Gisondi P et al.: Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator blinded clinical trial. Am J Nutr 2008;88;1242-7.

[39] Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2011;108:1362---70..

[40] Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17:319---26..

[41] Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, et al: Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Dermatology 2008; 217: 365–373.

[42] Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, Antonucci A, De Tommaso S, Patrizi A. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. Dermatol Ther 2010;23(Suppl):S14-9, [Online].

[43] Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, Cuyun Carter G, Paczkowski R, Zarotsky V, et al. Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis. J Invest Dermatol 2014;134:18-23, [Online].

[44] Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. Br J Dermatol 2009;160:670-5, [Online].

[45] Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos A, Avgerinou G, Stavropoulos P, Katsambas A. Etanercept in severe, recalcitrante psoriasis: clinical response, safety profile and predictors of response based on a single institution's experience. J Eur Acad Dermatol Ve, [Online].

[46] Esposito M, Mazzotta A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Influence and variation of the body mass index in patients treated with etanercept for plaque-type psoriasis. Int J Immunopathol Pharmacol 2009;22:219-25, [Online].

[47] Kimball AB, Alavian C, Alora-Palli M, Bagel J. Weight loss in obese patients with psoriasis can be successfully achieved during a course of phototherapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1582-4, [Online].

[48] Del Giglio M, Gisondi P, Tessari G, Girolomoni G. Weight reduction alone may not be sufficient to maintain disease remission in obese patients with psoriasis: a randomized, investigator-blinded study. Dermatology 2012;224:31-7, [Online].

[49] Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NR, Schaadt BK, Stender S, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. JAMA Dermatol 2013;149:795-801, [Online].

[50] [65] Naldi L, Conti A, Cazzaniga S et al; Psoriasis Emilia Romagna Study Group. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. British Journal of Dermatology 2014;170:634-42, [Online]. , [Online].

[51] Al-Mutairi N, Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. Expert Opin Biol Ther 2014; 14:749–56, [Online].

[52] Martins, A. P., & Martins Murteira, R. M. (2016). Eficácia e Segurança dos Agonistas dos Recetores GLP-1 no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisão Sistemática. Revista

Portuguesa De Farmacoterapia, 8(2), 28-38. https://doi.org/10.25756/rpf.v8i2.1, [Online].

[53] Hogan, A. E., Tobin, A. M., Ahern, T., Corrigan, M. A., Gaoatswe, G., Jackson, R., …O'Shea, D. (2011). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis.Diabetologia,, [Online].

[54] Buysschaert M, Baeck M, Preumont V et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal cd T-cell number: a prospective case-series study. Br J Dermatol 2014; 171:155–61, [Online].

[55] Ahern, T., Tobin, A.-M., Corrigan, M., Hogan, A., Sweeney, C., Kirby, B., & O'Shea, D.(2012). Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. Journal of the European Academy of , [Online].

[56] Faurschou A, Knop FK, Thyssen JP et al. Improvement in psoriasis after treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide. Acta Diabetol 2014; 51:147–50..

[57] Faurschou A, Gyldenløve M, Rohde U et al. Lack of effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on psoriasis in glucose-tolerant patients – a randomized placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29:555–9, [Online].

[58] Al-Badri, M. R., & Azar, S. T. (2014). Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with psoriasis. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 5(2), 34–38. doi:10.1177/2042018814543483 , [Online].

[59] Romero-Talamas H, Aminian A, Corcelles R, Fernandez AP, Schauer PR, Brethauer S. Psoriasis Improvement After Bariatric Surgery. Surgery and Obesity Related Diseases 2014., [Online].

[60] Lisa F. Pfingstler, Eric W. Hossler, The skinny on psoriasis and weight loss, Surgery for Obesity and Related Diseases, http://dx.doi.org/10.1016/j. soard.2014.04.029, [Online].

[61] FariasMM,AchurraP,BozaC,VegaA,delaCruzC.Psoriasis following bariatricsurgery:clinicalevolutionandimpactonquality of lifeon10patients.ObesSurg2012;22:877–80..

[62] Heredi, E., Csordas A., Clemens M et al. The prevalence of obesity is increased in patients with late compared with early onset psoriasis. Annals of Epidemiology 2013; 23:688-92, [Online].

[63] Hossler EW, Maroon MS, Mowad CM. Gastric bypass surgery improves psoriasis. J Am Acad Dermatol 2011; 65;198-200, [Online].

[64] Gloy VL, Briel M, Bhatt DL et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systemic review and a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2013; 347:f5934, [Online].

[65] Maglio C, Peltonen M, Rudin A, Carlsson LMS. Bariatric surgery and the incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in the Swedish Obese Subjects Study. Obesity (Silver Spring) 2017; 25:2068–73, [Online].

[66] Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH et al. Incidence and prognosis of psoriasis and psoriatic arthritis in patients undergoing bariatric surgery. JAMA Surg 2017; 152:344–9, [Online].

[67] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled tr, [Online].

[68] Al-Mutairi N, Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: randomized controlled prospective trial. Expert Opin Biol Ther 2014; 14:749–56, [Online].

[69] Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumor necrosis factor alpha blockers. Ann Rheum Dis doi:10.11, [Online].

[70] Klingberg, E., Bilberg, A., Björkman, S. et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. Arthritis ResTher 21, 17 (2019) doi:10.1186/s13075-019-1810-5, [Online].

[71] Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014; 8:CD003641, [Online].

[72] Naldi L, Conti A, Cazzaniga S et al; Psoriasis Emilia Romagna Study Group. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. British Journal of Dermatology 2014;170:634-42, [Online].

[73] Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1995;32:982---6.

Anexo

Tabela I: Resumo dos ensaios clínicos que estudaram o impacto das alterações do estilo de vida na gravidade da psoríase.

Legenda: Anti-TNF-α, inibidor do fator de necrose tumoral alfa; IMC, Índice de massa corporal (Kg/m^2); MTX, metotrexato; PASI, *Psoriasis Area Severity Index*; UV, ultravioleta.

Estudo	Intervenção	Critérios de Inclusão	Resultados
Gisondi et al., 2008 [38] (Ensaio clínico randomizado)	Ciclosporina + dieta hipocalórica (grupo de intervenção, N=30) Vs. Ciclosporina (grupo controlo, N=30)	Doentes hospitalizados sem doença metabólica, sem doença hepática. Psoríase em placas. PASI≥10 IMC≥30 ASC≥10%	Redução ponderal de 7% no grupo de intervenção vs. 0,2% no grupo controlo. PASI 75= 66,7% no grupo de intervenção vs. 29% no grupo controlo (P<0,001).
Giglio et al., 2012 [48] (Ensaio clínico randomizado)	Dieta hipocalórica (1200-1600 kcal) (grupo de intervenção, N=22) Vs. Dieta sem restrições calóricas (grupo controlo, N=20) Doentes com terapêutica prévia com MTX.	Psoríase em placas IMC≥30	Às 12 e 24 semanas de seguimento, o grupo de intervenção obteve uma redução superior do IMC. Não se verificou uma diferença significativa na manutenção de remissão da doença induzida pelo MTX, entre os grupos. Contudo, denotou-se uma tendência para que a recidiva ocorra mais lentamente no grupo de intervenção.

Kimball et al., 2012 [47] (Ensaio clínico randomizado)	Dieta *South Beach* (N=10) Vs. Dieta *Ornish* (N=10) Vs. Ausência de intervenção diatética (N=10) Todos os grupos realizaram fototerapia UVB 3x/semana.	Psoríase em placas PASI≥10 IMC>25	Às 12 semanas, os grupos que realizaram dieta obtiveram uma perda ponderal significativa, comparativamente com o grupo controlo. No entanto, não se verificaram diferenças significativas do PASI entre os grupos.
Jensen et al., 2013 [49] (Ensaio clínico randomizado)	Dieta hipocalórica (800-1000 Kcal) (grupo de intervenção, N=30) Vs. Ausência de intervenção diatética (grupo controlo, N=30) Em ambos os grupos a terapêutica anti-psoriática basal foi mantida ao longo do estudo.	Psoríase em placas IMC>27	Às 16 semanas, o grupo de intervenção perdeu em média 15, 4 kg a mais, comparativamente ao grupo controlo (P<0,001), tendo alcançado um melhor valor de PASI (P=0,06) e do DLQI (P=0,02).
Naldi et al., 2014 [50] (Ensaio clínico randomizado)	Prescrição de plano diatético associado a exercício físico (grupo de intervenção, N=151) Vs. Informação/esclarecimento sobre a importância da dieta, na ausência de prescrição diatética (grupo controlo, N=152) Ambos a realizar terapêutica sistémica para a psoríase.	Psoríase em placas. IMC>25 Doentes sem outras patologias e que não se encontravam sob terapêutica para perda ponderal.	Às 20 semanas de estudo, verificou-se uma redução média do PASI de 48% no grupo de intervenção vs. 25,5% no grupo controlo (P=0,02)

Al-Mutari & Nour, 2014 [51] (Ensaio clínico randomizado)	Dieta hipocalórica (≤1000 Kcal) (grupo de intervenção, N=131) Vs. Dieta sem restrição calórica (grupo controlo, N=131) Ambos a realizar anti-TNF-α	25≤IMC<35 Psoríase em placas estável, PASI 20:50, sob terapêutica biológica (anti-TNF-α)	Às 24 semanas, o grupo de intervenção perdeu 12,1 kg, e atingiu uma melhoria do PASI de 84% vs. 1,5 kg e 69%, respetivamente no grupo controlo. 85,9% dos indivíduos do grupo de intervenção atingiram um PASI 75 vs. 59,3% no grupo controlo (P<0,001).