U.PORTO

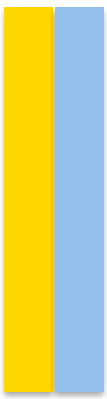
CICLO DE ESTUDOS
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

RELAÇÃO ENTRE A DEPRESSÃO E PSORÍASE

Rita Ramalho da Silva e Quadros

M

2024



Artigo de Revisão Narrativa

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

RELAÇÃO ENTRE A DEPRESSÃO E PSORÍASE

Rita Ramalho da Silva e Quadros

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Endereço eletrónico: grita1@gmail.com

Orientadora: Maria Alice Soares Lopes

Assistente Hospitalar Graduada Sénior, Unidade Local de Saúde de Santo António

Professora Catedrática do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: maslopes@icbas.up.pt

Co-orientadora: Sofia Manuela Carvalho Gomes

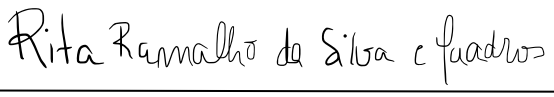
Assistente Hospitalar de Psiquiatria, Unidade orgânica Hospital Magalhães Lemos da Unidade Local de Saúde de Santo António

Docente Externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: u61181@chporto.min-saude.pt

Relação entre a depressão e psoríase

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



Assinatura do Estudante

Rita Ramalho da Silva e Quadros

Assinado por: **MARIA ALICE SOARES LOPES**
Num. de Identificação: 03175877
Data: 2024.05.29 17:40:11+01'00'

Assinatura do Orientador

Maria Alice Soares Lopes

Assinado por: **Sofia Manuela Carvalho Gomes**
Num. de Identificação: 12419882
Data: 2024.05.27 13:06:09+01'00'

Assinatura do Coorientador

Sofia Manuela Carvalho Gomes

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Alice Lopes, e coorientadora, Dra. Sofia Gomes, pela orientação fundamental e disponibilidade constante no meu protejo final.

Resumo

Introdução: A psoríase é uma doença inflamatória crónica e imuno-mediada que apresenta manifestações clínicas visíveis na pele. Estas lesões dermatológicas podem ser sintomáticas com sensação de queimação e prurido intenso causando grande desconforto para o individuo. Além dos sintomas físicos, esta doença também pode apresentar um profundo impacto no indivíduo afetando várias esferas da vida do mesmo, nomeadamente as relações interpessoais, o trabalho, bem como o seu próprio bem-estar e autoestima. A pele é o maior órgão do corpo humano, através do qual somos percecionados pelo outro, nos exprimimos e comunicamos com o exterior. Deste modo, a perceção dos sintomas decorrentes da psoríase e o estigma social podem associar-se a sintomas depressivos. Estudos tem vindo a analisar a ligação entre a psoríase e a depressão, sendo que os doentes psoriáticos têm uma probabilidade significativamente maior de desenvolver sintomas depressivos em comparação com indivíduos saudáveis. Deste modo, a psoríase afeta a esfera pessoal e social do paciente, reduzindo significativamente a qualidade de vida, pelo desenvolvimento de sentimento de vergonha, baixa autoestima e estigma que pode causar um grande impacto psicológico no doente. Por outro lado, também é sugerido uma ligação destas patologias através de mecanismos biológicos.

Objetivos: A pele é o maior órgão do corpo humano e é essencial na interação com o exterior. A vinculação entre a pele e a mente é, deste modo, crucial.
O objetivo desta revisão narrativa é estudar a associação entre a perturbação depressiva e a psoríase, nomeadamente na vertente biopsicossocial, etiológica e terapêutica.

Metodologia: Para a elaboração desta revisão narrativa foi realizada a pesquisa e a seleção de artigos científicos no período temporal de 2000 a 2023, publicados na língua inglesa ou portuguesa. Os artigos foram pesquisados nas seguintes bases bibliográficas: PubMed, UpToDate, Online Wiley Library. Foram também pesquisadas outras fontes bibliográficas, nomeadamente manuais relacionados com a temática como o DSM-V e o Oxford Shorter Textbook of Psychiatry. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: depression; psoriasis; depressive symptoms; psychodermatology.

Conclusão: A relação entre a depressão e a psoríase é complexa e interliga-se de modo bidirecional. Esta envolve mecanismos biopsicossociais e mecanismos biológicos que convergem e desenvolvem uma sinergia contribuindo para a manifestação e agravamento dos

sintomas de ambas as patologias. A psoríase causa um impacto social e emocional significativo e indiscutível. O estigma social associado a esta doença pode levar a exclusão social, vergonha e baixa autoestima, afetando diversos aspetos da vida dos pacientes, incluindo vida emocional, social, familiar, profissional, física, sexual e educacional. Deste modo, é crucial que exista uma abordagem multidisciplinar e holística, enfatizando um tratamento integrado que considera todas as facetas de bem-estar do doente e envolvendo o doente no processo de decisão terapêutica. Nos últimos anos, foram realizados diversos estudos que descobriram novas ligações entre ambas as patologias por mecanismos biológicos, como mecanismos inflamatórios, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e os níveis de melatonina e de vitamina D3. Estes novos conhecimentos podem contribuir para novas abordagens terapêuticas desafiando o uso de terapêutica convencional. Assim, são necessários estudos mais profundos para permitir uma melhoria na qualidade de vida destes doentes.

Palavras chave: depressão; psoríase; sintomas depressivos; psicodermatologia.

Abstract

***Introduction*:** Psoriasis is a chronic, immune-mediated inflammatory disease that presents visible clinical manifestations on the skin. These dermatological lesions can be symptomatic with a burning sensation and intense itching, causing great discomfort for the individual. In addition to physical symptoms, this disease can also have a profound impact on the individual, affecting various areas of their life, namely interpersonal relationships, work, as well as their own well-being and self-esteem. The skin is the largest organ in the human body, through which we are perceived by others, we express ourselves and communicate with the outside world. Therefore, the perception of symptoms resulting from psoriasis and social stigma can be associated with depressive symptoms. Studies have been analyzing the link between psoriasis and depression, with psoriatic patients being significantly more likely to develop depressive symptoms compared to healthy individuals. In this way, psoriasis affects the patient's personal and social sphere, significantly reducing the quality of life, due to the development of a feeling of shame, low self-esteem and stigma that can cause a great psychological impact on the patient. On the other hand, a link between these pathologies through biological mechanisms is also suggested.

Objectives: The skin is the largest organ in the human body and is essential in interaction with the outside world. The link between the skin and the mind is, therefore, crucial. The objective of this narrative review is to study the association between depressive disorder and psoriasis, particularly from a biopsychosocial, etiological and therapeutic perspective.

Methodology: To prepare this narrative review, research and selection of scientific articles were carried out in the period from 2000 to 2023, published in English or Portuguese. The articles were searched in the following bibliographic databases: PubMed, UpToDate, Online Wiley Library. Other bibliographic sources were also researched, namely manuals related to the topic such as the DSM-V and the Oxford Shorter Textbook of Psychiatry. The following keywords were used: depression; psoriasis; depressive symptoms; psychodermatology.

Conclusions: The relationship between depression and psoriasis is complex and interconnected in a bidirectional way. This involves biopsychosocial mechanisms and biological mechanisms that converge and develop a synergy, contributing to the

manifestation and worsening of symptoms of both pathologies. Psoriasis causes a significant and undeniable social and emotional impact. The social stigma associated with this disease can lead to social exclusion, shame and low self-esteem, affecting various aspects of patients' lives, including emotional, social, family, professional, physical, sexual and educational life. Therefore, it is crucial that there is a multidisciplinary and holistic approach, emphasizing an integrated treatment that considers all facets of the patient's well-being and involving the patient in the therapeutic decision-making process. In recent years, several studies have been carried out that discovered new links between both pathologies through biological mechanisms, such as inflammatory mechanisms, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and melatonin and vitamin D3 levels. This new knowledge can contribute to new therapeutic approaches, challenging the use of conventional therapy. Therefore, more in-depth studies are needed to improve the quality of life of these patients.

***Key-words*:** depression; psoriasis; depressive symptoms; psychodermatology.

Lista de abreviaturas

ACTH- Hormona adrenocorticotrópica

ATC- Antidepressivos tricíclicos

BDNF -Fator neurotrófico derivado do cérebro

BSA - Body Surface Area

CRH - Hormona libertadora de corticotrofina

DLQI - Dermatology Life Quality Index

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5ª edição

DM- Depressão Major

Eixo HPA- Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

HADS- Hospital Anxiety and Depression Scale

ECT- Eletroconvulsoterapia

IFN-Interferão

IL- Interleucina

PASI - Psoriasis Area Severity Index

PHQ-9 – Patient Health Questionnaire

SNRIs - Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina

SNC- Sistema Nervoso Central

SSRIs - Inibidores seletivos de recaptação de serotonina

TCC- Terapia cognitivo-comportamental

TMS -Estimulação magnética transcraniana

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

TNF- Fator de Necrose Tumoral

UV- Ultravioleta

Índice

Agradecimentos ..... **i**

Resumo ..... **ii**

Abstract ..... **iv**

Lista de abreviaturas ..... **vi**

Introdução **1**

Objetivos **2**

Metodologia **2**

Psoríase **2**

Epidemiologia e curso da doença 2

Diagnóstico 3

Clínica 3

Etiologia e patofisiologia 4

Tratamento 5

Depressão **6**

Epidemiologia e curso da doença 6

Diagnóstico 7

Clínica 8

Etiologia 8

Tratamento 12

Gestão do doente 12

Tratamento farmacológico 13

SSRIs 13

SNRIs 13

Antidepressivos tricíclicos 14

Outros antidepressivos 14

Psicoterapia 15

Terapia cognitivo-comportamental 15

Terapia interpessoal 15

Terapia focada na resolução de problemas 16

Terapia psicodinâmica 16
Terapia de casal e familiar 16
Outras opções terapêuticas 16
Eletroconvulsoterapia 16
Estimulação magnética transcraniana 17
Relação entre as duas patologias 17
Prevalência e Comorbilidade 18
Mecanismos Biopsicossociais 18
Mecanismos Biológicos 19
Mecanismos Inflamatórios 20
Deficiência de Vitamina D3 20
Níveis de melatonina 21
Eixo HPA 21
Microbiota Intestinal 22
Abordagens ao tratamento 23
Conclusão 26
Referências Bibliográficas 27

Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória crónica e imuno-mediada que apresenta manifestações clínicas visíveis na pele. A palavra Psoríase é derivada da palavra grega *psora* que significa "prurido" e esta é caracterizada por placas cutâneas eritematosas, escamosas e pruriginosas[1,2]. Estas lesões dermatológicas podem ser sintomáticas com sensação de queimação e prurido intenso causando grande desconforto para o indivíduo[2]. Esta é uma patologia comum com uma prevalência global de 2-3% da população mundial, com um pico de início bimodal dos 16 aos 22 e 57 aos 60 anos, e com afetação semelhante entre mulheres e homens[3,4].

A etiologia desta doença é multifatorial com contribuição de fatores ambientais, genéticos e imunológicos. Em indivíduos predispostos, certos *triggers* exacerbam um processo imunológico[5]. Deste modo, ocorre um aumento de citocinas inflamatórias, nomeadamente Interleucina (IL)-12, IL-23 e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- alfa) e um infiltrado inflamatório com neogénese vascular que está na origem dos sintomas da psoríase[6,7].

Além dos sintomas físicos, esta doença também pode apresentar um profundo impacto no indivíduo afetando várias esferas da vida do mesmo, nomeadamente as relações interpessoais, o trabalho, bem como o seu próprio bem-estar e autoestima. A pele é o maior órgão do corpo humano, através do qual somos percecionados pelo outro, nos exprimimos e comunicamos com o exterior. Deste modo, a perceção dos sintomas decorrentes da psoríase e o estigma social podem associar-se a sintomas depressivos[8].

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – 5ª edição (DSM-V), a depressão major (DM) define-se pela presença de cinco ou mais sintomas durante um período de duas semanas consecutivas, representando uma alteração do funcionamento prévio. Pelo menos um dos sintomas é o humor deprimido ou a perda de prazer e interesse, isto é, anedonia[9]. Esta é uma das doenças mais prevalentes no mundo inteiro e está associada a uma redução significativa na funcionalidade e qualidade de vida. Esta apresenta uma etiologia multifatorial com a interação complexa de fatores ambientais, genéticos, biológicos e psicológicos [10].

Estudos tem vindo a analisar a ligação entre a psoríase e a depressão, sendo que os doentes psoriáticos têm uma probabilidade significativamente maior de desenvolver sintomas depressivos em comparação com indivíduos saudáveis. Deste modo, a psoríase afeta a esfera pessoal e social do paciente, reduzindo significativamente a qualidade de vida, pelo desenvolvimento de sentimento de vergonha, baixa autoestima e estigma que pode causar

um grande impacto psicológico no doente [8]. Por outro lado, também é sugerido uma ligação destas patologias através de mecanismos biológicos, tais como a inflamação, alterações no eixo hipotálamo hipófise adrenal e níveis reduzidos de vitamina D3.

Objetivos

A pele é o maior órgão do corpo humano e é essencial na interação com o exterior. A vinculação entre a pele e a mente é, deste modo, crucial.
O objetivo desta revisão narrativa é estudar a associação entre a perturbação depressiva e a psoríase, nomeadamente na vertente biopsicossocial, etiológica e terapêutica.

Metodologia

Para a elaboração desta revisão narrativa foi realizada a pesquisa e a seleção de artigos científicos no período temporal de 2000 a 2023, publicados na língua inglesa ou portuguesa. Os artigos foram pesquisados nas seguintes bases bibliográficas: PubMed, UpToDate, Online Wiley Library. Foram também pesquisadas outras fontes bibliográficas, nomeadamente manuais relacionados com a temática como o DSM-V, o Oxford Shorter Textbook of Psychiatry.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: depression; psoriasis; depressive symptoms; psychodermatology. Para a seleção inicial de artigos foram considerados o título e abstract, seguido da leitura do artigo na íntegra caso este cumpra os critérios de inclusão, bem como os objetivos desta dissertação. Os critérios de inclusão foram: estudos e informação que relacionam a psoríase e a perturbação depressiva; estudos relativos a fatores de risco da psoríase; estudos relativos a fatores de risco da perturbação depressiva. Os critérios de exclusão foram: estudos que relacionam a psoríase a outras condições psiquiátricas; estudos que relacionam a psoríase a outras patologias orgânicas. Foram só incluídos artigos que estudaram a população adulta.

Psoríase

Epidemiologia e curso da doença

A psoríase é uma patologia relativamente comum com uma prevalência global estimada de 2-3% da população mundial, sendo que atualmente a incidência desta doença parece estar a aumentar[3]. Além disso, verificou-se que esta doença é mais frequente em regiões de

latitudes elevadas, bem como em caucasianos[11]. Em Portugal, estima-se que existam 440 000 indivíduos com esta doença, correspondendo a uma prevalência de 4.4% [12].

Apresenta um pico de apresentação bimodal dos 16 aos 22 e 57 aos 60 anos e com afetação semelhante entre homens e mulheres[4]. É uma doença crónica com evolução cíclica, com períodos sintomáticos por algumas semanas ou meses, seguidos por períodos de melhoria clínica ou até mesmo um período de remissão[3].

Diagnóstico

O diagnóstico da psoríase é feito clinicamente pelo exame dermatológico com as características típicas das lesões e locais de envolvimento. A biopsia cutânea pode ser realizada se houver dúvida diagnóstica. No entanto, raramente é necessário recorrer à mesma para confirmar o diagnóstico[13-14].

Clínica

A psoríase manifesta-se tipicamente com placas escamosas, bem demarcadas, simétricas, eritematosas com uma escama prateada subjacente de tamanho variável de 1 a 10 cm[4,14]. As lesões cutâneas localizam-se usualmente no couro cabeludo, tronco e extremidades, especialmente nas superfícies extensoras, como cotovelos, joelhos e região sacrococcígea[3]. No entanto, podem aparecer em qualquer área[3].

Estes doentes podem ter presente o sinal de Auspitz e o sinal de Koebner, embora estes sinais não sejam específicos para a psoríase[3]. O sinal de Auspitz define-se pelo aparecimento de pequenos pontos hemorrágicos após a remoção de sucessivas camadas de escamas [3]. Já o sinal de Koebner refere-se ao surgimento de novas lesões psoriáticas nas regiões saudáveis da pele após uma lesão ou trauma[3].

A extensão da doença é variável, podendo afetar uma área localizada ou apresentar envolvimento da maior parte da superfície corporal[14]. Além disso, as lesões dermatológicas podem ser sintomáticas com sensação de queimação, prurido intenso e até dor, apresentando um grande impacto para o próprio doente[2].

Existem várias escalas de modo a estabelecer a gravidade da psoríase, nomeadamente o Psoriasis Area Severity Index (PASI), Dermatology Life Quality Index (DLQI) e o Body Surface Area (BSA), entre outras. Esta classifica-se em leve, moderada e severa[4]. O BSA é frequentemente utilizado e tem em conta a área de superfície corporal atingida, sabendo que a área da palma de uma mão corresponde a 1% [3,4]. Deste modo, a psoríase leve afeta menos

de 3% da superfície do corpo, a moderada afeta entre 3% e 10% e, por fim, a grave afeta mais de 10% do corpo[3].

No que toca à biopsia cutânea, histologicamente a psoríase é caracterizada por acantose, isto é, hiperplasia epidérmica, neovascularização com vasos sanguíneos dilatados e proeminentes na derme e infiltrado inflamatório de leucócitos [15].

Etiologia e patofisiologia

A psoríase é uma doença multifatorial que apresenta uma etiologia ainda não totalmente compreendida. Esta envolve a interação complexa de fatores genéticos, imunológicos e ambientais[16]. Em indivíduos predispostos, certos *triggers* exacerbam um complexo processo imunológico que induz hiperproliferação epidérmica e, subsequentemente, desenvolvimento das manifestações clínicas típicas desta patologia[6].

Em relação aos fatores genéticos, estudos demonstram que a genética apresenta um papel etiológico, sendo que 30% dos indivíduos com psoríase apresentam um ou mais familiares com a mesma doença[15]. Além disso, há maior concordância em gémeos monozigóticos do que dizigóticos. Objetivamente, estudos identificaram múltiplos loci de susceptibilidade para a psoríase, muitos dos quais contêm genes envolvidos na regulação do sistema imunitário [17].

Fatores ambientais associados ao estilo de vida do indivíduo como uso de tabaco, álcool e obesidade mostraram ser um *trigger* ou fatores exacerbantes para a doença. Além disso, o uso de certos fármacos também parece estar relacionado com a psoríase, nomeadamente betabloqueadores e antimaláricos, bem como infeções bacterianas ou víricas[14] .

No que toca aos fatores imunológicos, sabe-se que a psoríase é uma doença auto-imune crónica e complexa, onde as células dendríticas, as citocinas e as células T apresentam um papel central[14-16]. Esta é caracterizada por uma desregulação do sistema imune e inflamação sustentada causada pela interação de fatores genéticos e ambientais[16]. Assim, resultando no aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias e aumento descontrolado de células epidérmicas[18]. De facto, após a ativação das células dendríticas em indivíduos predispostos, estas secretam citocinas pró-inflamatórias, como a IL-23 e IL-12 e o TNF-alfa, estimulando a proliferação das células T, particularmente das células Th17 e células Th1[68,5]. Estas, por sua vez, libertam mais citocinas inflamatórias, nomeadamente a IL-17 e IL-22 desencadeando uma resposta imunológica inflamatória. Adicionalmente, também se encontra níveis elevados da TNF-alfa. Além disso, verifica-se que ocorre proliferação de vasos sanguíneos, denominada neoangiogénese, devido a níveis elevados de fator de crescimento

endotelial vascular (VEGF), prostaglandinas e óxido nítrico. Assim contribuindo para a migração de leucócitos típicos na psoríase[15,6,7]. Deste modo, estes diferentes mecanismos imunológicos mantêm um processo inflamatório sustentado e crónico levando a hiperproliferação epidérmica, diferenciação celular e neoangiogénese que produzem as manifestações cutâneas observados nesta doença[19].

Tratamento

O tratamento da psoríase baseia-se no controlo sintomático, já que esta é uma patologia crónica e sem cura. Este depende da gravidade e atingimento da doença e existem três abordagens principais possíveis: terapêutica tópica, fototerapia e sistémica[4].

Primeiramente, é crucial a educação para o doente e família, nomeadamente explicar brevemente a sua etiologia e fatores que possam exacerbar a doença, de modo que o doente os evite[20].

Relativamente à terapêutica tópica, esta é a base de tratamento para os indivíduos com doença localizada e leve a moderada[4]. Além disso, pode ser usada como tratamento adjuvante à terapêutica sistémica. Assim, são principalmente utilizados os emolientes, corticosteróides, análogos da vitamina D e retinóides. Os emolientes são importantes para manter a pele hidratada, diminuindo os sintomas de irritação e prurido. Quanto aos corticosteroides, estes são os fármacos mais prescrito globalmente para a psoríase e apresentam uma ação antinflamatória, antiproliferativa e imunossupressora[20,21]. No entanto, o uso continuo destes fármacos pode levar a efeitos sistémicos indesejados, bem como a atrofia da pele e telangiectasias[6]. Os análogos da vitamina D (por exemplo, calcitriol, calcipotrieno) podem ser usados em monoterapia ou em combinação com corticosteroides e atuam através da modulação imunológica, normalizando a maturação dos queratinócitos[3]. Embora sejam menos eficazes do que os corticosteróides, apresentam um perfil de efeitos laterais mais seguro para o uso prolongado[20]. Por fim, os retinoides suprimem a resposta imune, são eficazes, mas irritantes e, portanto, são mais frequentemente usados em combinação com corticosteróides tópicos[3].

A fototerapia é eficaz e pode ser considerada na psoríase moderada a severa, quando o doente apresenta uma maior extensão da doença e o uso tópico de fármacos é impraticável[3,4]. Esta atua através de efeitos antiproliferativos, atrasando a queratinização, e induz apoptose de células T patogénicas[21]. Existem vários tipos de fototerapia disponíveis, mas a radiação Ultravioleta (UV)-B é frequentemente utilizada em primeira linha[4]. Este tratamento é eficaz e seguro, não tendo efeitos sistémicos notáveis [22]. Além disso, apesar de

não existirem evidências de que o UV-B aumente o risco de cancro cutâneo, as áreas mais suscetíveis como a face são protegidas durante o procedimento[3].

Quanto à terapêutica sistémica, esta é adequada na psoríase moderada a severa ou nos indivíduos não responsivos à terapêutica anteriormente referida[20]. Estão disponíveis os fármacos tradicionais, como o metotrexato e a ciclosporina, bem como os agentes biológicos. Estes últimos foram desenvolvidos devido ao maior conhecimento relativamente às vias imunológicas desta doença, direcionando o tratamento a etapas específicas destas vias[20]. Assim, os fármacos biológicos tornaram-se excelentes alternativas no que toca ao tratamento de doentes não responsivos aos tratamentos sistémicos convencionais, que sofrem efeitos laterais ou para os quais esses tratamentos convencionais não são apropriados devido a comorbilidades, bem como na psoríase moderada a severa com profundo impacto na qualidade de vida[3,4]. A título de exemplo, estão disponíveis os inibidores da TNF-alfa, como o *infliximab*, *adalimumab*, *etanercept*, inibidores da via da IL-17, como o secucinumab, e da IL-23, como o *ustekinumab*[21].

Depressão

Epidemiologia e curso da doença

A Depressão Major (DM) é uma doença muito prevalente em todo o mundo, sendo a prevalência global aproximadamente 6%, e está associada a uma redução significativa na funcionalidade e qualidade de vida[10]. Em 2008, a Organização Mundial de Saúde classificou a depressão como a terceira causa de carga global de doença em todo o mundo e prevê que esta ocupe o primeiro lugar até 2030[10].

A idade de início varia consideravelmente e pode afetar pessoas de qualquer idade[23]. No entanto, existe um pico de incidência na década dos 20 anos[9] . A apresentação da doença é mais precoce nas mulheres (15-19 anos) do que nos homens (25-29 anos)[29] . Além disso, a DM é quase duas vezes mais comum no sexo feminino[10] .

Os sintomas da depressão major desenvolvem-se tipicamente num espaço de dias a semanas, embora possa apresentar um início súbito[44]. Relativamente ao curso da doença, esta é muito variável, sendo que em 15% dos casos apresenta um curso crónico e em 35% é recorrente[44]. No que toca a este último caso, os indivíduos podem apresentar episódios espaçados por períodos de remissão, outros apresentam episódios agrupados num curto período de tempo e, por fim, existem ainda indivíduos que têm episódios cada vez mais frequentes ao longo da doença.

Diagnóstico

O diagnóstico da perturbação depressiva major é baseado na história clínica e entrevista completa[24]. Deste modo, na abordagem inicial deve ser analisada, em detalhe, a história da doença atual, nomeadamente o início e evolução dos sintomas, a sua gravidade e o seu impacto funcional, bem como a história psiquiátrica, história médica geral, incluindo o uso de medicamentos e/ou substâncias [25]. Durante a avaliação, é importante também avaliar o risco de suicídio, incluindo perguntas específicas acerca de eventuais pensamentos, intenções ou planos [25].

Segundo a 5º edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais (DSM-V), o diagnóstico de depressão major requer a presença dos seguintes critérios [9]:

Critério A. Pelo menos 5 dos seguintes sintomas listados de 1 a 9 estão presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao estado basal, sendo que obrigatoriamente um dos sintomas é humor deprimido ou anedonia:

Humor deprimido

Anedonia

Perda ou ganho significativo de peso ou redução ou aumento do apetite

Insónia ou hipersónia

Agitação ou lentificação psicomotora

Fadiga ou perda de energia

Ideação de culpa ou inutilidade

Diminuição da capacidade de concentração ou de pensar ou indecisão

Pensamentos de morte ou ideação suicida

Critério B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou noutras áreas importantes da vida do individuo.

Critério C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

Critério D. A ocorrência do episódio depressivo major não é melhor explicado por perturbação esquizoafetiva, esquizofrenia, perturbação esquizofreniforme, perturbação delirante, outro perturbação do espectro da esquizofrenia ou outra pertubação psicótica especificada e não especificada.

Critério E. Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco.

É obrigatório que os 5 critérios (A-E) estejam presentes e que os sintomas se manifestem quase todos os dias para serem considerados, com exceção da alteração do peso e ideação suicida.

Clínica

Os sintomas da depressão major podem ser amplamente divididos em emocionais, neurovegetativos e neurocognitivos[10].

Relativamente aos sintomas emocionais, o humor deprimido e a anedonia são os sintomas cardinais da depressão major. Este pode-se exprimir de várias formas, como sentimento de tristeza, desânimo, irritabilidade ou até através de queixas somáticas[24] . Além disso, possui variação diurna e tende a melhorar ao longo do dia e ser pior nas primeiras horas da manhã[23] . A anedonia, isto é, perda de interesse ou prazer por atividades anteriormente consideradas prazerosas é a outra característica cardinal da DM, embora possa não ser expressa de imediato pelo doente[23] . De facto, é frequente o relato, por familiares ou amigos, um certo grau de isolamento social que denotam a anedonia do indivíduo [10] . Os sentimentos de culpa e inutilidade, bem como os pensamentos suicidas são os outros sintomas emocionais. Em relação ao primeiro, é expresso através da interpretação de acontecimentos ou contratempos como falhas pessoais, alimentando os sentimentos de fracasso e inutilidade[26].

Em relação aos sintomas neurovegetativos, as alterações no apetite ou peso incluem redução ou aumento do mesmo, sendo que alguns doentes apresentam maior tendência para certos alimentos como hidratos de carbono ou açucares[10] . As perturbações do sono na DM são abrangentes e incluem insónia ou hipersónia. No entanto, o mais comum é a insónia terminal, em que o doente acorda 2 a 3h antes do seu horário normal e não consegue voltar a adormecer[23] .

Por último, os sintomas neurocognitivos são as alterações psicomotoras incluindo agitação ou lentificação psicomotora, bem como diminuição da capacidade de concentração ou de pensar ou indecisão. Estes sintomas são menos comuns do que os restantes, no entanto, quando presentes, indicam que estamos perante um quadro mais grave[27] . Deste modo, os episódios de depressão major podem ser muito variados já que existem diversos sintomas e a combinação dos mesmos pode diferir de indivíduo para indivíduo[24] .

Etiologia

A depressão major é uma doença heterógena e apresenta uma etiologia multifatorial. Apesar de não existir um mecanismo único que explique todos os aspetos da doença, sabe-se que conta com a contribuição de uma panóplia de fatores e interação complexa dos mesmos, tais como fatores genéticos, ambientais, psicológicos e neurobiológicos[28,10] . Relativamente aos fatores genéticos, está estabelecido que existe um risco 2-3 vezes superior de depressão

em indivíduos com parentes de primeiro grau com a mesma doença[29] e uma taxa de herdabilidade de aproximadamente 31–42%[30] , num contexto de herança poligénica com forte contribuição da interação gene-ambiente[23,32] .

Quanto aos fatores neurobiológicos, estudos permitiram chegar a achados e hipóteses que sustentam a etiologia da depressão, nomeadamente a teoria das monoaminas, achados no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA) bem como no sistema imune. Uma das primeiras teorias propostas e uma das mais amplamente estudadas é a teoria das monoaminas, sugerindo que o desequilíbrio nos níveis de monoaminas (serotonina, noradrenalina ou dopamina) desempenha um papel fundamental na etiologia da perturbação depressiva[23,33,34]. O interesse nesta teoria surgiu do facto de que um fármaco anti-hipertensivo, a reserpina, diminuía os níveis das monoaminas e podia induzir depressão major[10] . Deste modo, esta hipótese defende que baixos níveis destes neurotransmissores estão associados à depressão. No entanto, este modelo não explica muitos aspetos da DM, como o facto dos fármacos antidepressivos demorarem semanas a apresentar resposta clínica, enquanto os efeitos dos fármacos antidepressivos a aumentarem os níveis das monoaminas é quase instantâneo, a variabilidade clínica dos sintomas e a razão pela qual alguns doentes apenas responderem a certos antidepressivos [33,10] . Apesar disso, esta teoria foi muito relevante no desenvolvimento do tratamento farmacológico da DM, já que muitos fármacos antidepressivos baseiam-se nos níveis de monoaminas para resolução sintomática desta patologia, nomeadamente, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs) que são a classe de fármacos frequentemente utilizada em primeira linha[34] .

Outros neurotransmissores parecem estar implicados na etiologia da DM, tal como o glutamato e o GABA. O primeiro é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro e é essencial para a plasticidade sináptica, atividades cognitivas e comportamentos motivacionais e emocionais, sendo que se estima que os níveis de glutamato estão diminuídos nas regiões anteriores do cérebro em doentes com depressão[23,35,36] . Existe um interesse no papel deste neurotransmissor, na medida em que medicamentos que atuam no sistema glutaminérgico como a cetamina tem desempenhado um papel importante na depressão resistente[23] . Também o nível do neurotransmissor GABA encontra-se diminuído no cérebro de indivíduos com DM[23,35,36]. Este tem uma função inibitória que complementa a ação excitatória, e está implicado no controlo da ansiedade, impulso motivacional e o funcionamento do sistema de recompensa[33] .

Ao longo dos anos começaram a surgir evidências crescentes que relacionam o sistema imune à depressão, nomeadamente através da elevação de citocinas pro-inflamatórias, como

a IL-6 e TNF-alfa, e proteínas de fase aguda, entre outras. Sendo que após o tratamento com antidepressivos existe uma normalização dos níveis destes biomarcadores[37,38,8] .Ainda vários estudos relataram um efeito antidepressivo associada a tratamento com anti-citocinas, mesmo quando a doença física não respondia ao tratamento[8] . Deste modo, estes diversos achados destacam a complexa interação entre o sistema inflamatório e a depressão. As citocinas periféricas podem atravessar a barreira hematoencefálica para agir diretamente nas células residentes do sistema nervoso central, incluindo os astrócitos, microglia e neurónios, afetando a neuroplasticidade[39,30].

A hipótese neurotrófica da depressão sugere que as neurotrofinas, nomeadamente o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), estão implicadas na etiologia da DM. As neurotrofinas atuam como fatores de crescimento cruciais para o desenvolvimento, sustentação e plasticidade da rede neuronal[33] . Estudos evidenciaram uma redução no nível de BDNF em indivíduos com depressão e ainda relacionam estes níveis com a severidade da DM[40] . Deste modo, esta hipótese defende que uma deficiência no suporte neurotrófico conduz a atrofia neuronal, redução da neurogénese e destruição do suporte glial. Por outro lado, os antidepressivos podem atenuar ou reverter estes processos patológicos, denotando assim a importância das neurotrofinas na depressão[34,40] .

Sabe-se que o eixo HPA está envolvido na resposta do organismo ao stress, sendo que regula a libertação de hormonas como o cortisol em resposta ao mesmo[34] . Em 50% dos doentes com depressão existe um aumento na secreção plasmática de cortisol[23] . Assim, denota-se uma relação entre os níveis de cortisol e a depressão. No entanto, ensaios clínicos realizados com terapêutica modificadora do eixo HPA, como antagonistas dos recetores dos glucocorticoides, não se mostrou eficaz clinicamente[10]. Assim, apesar de haver uma inequívoca evidencia de que existem alterações do eixo HPA na depressão, não há ainda novas estratégias terapêuticas que tem por base esse mecanismo[39] .

Causas psicológicas também contribuem para a etiologia da DM. Verifica-se a presença de pensamentos distorcidos e negativos em indivíduos com DM[41] . Nomeadamente, a teoria cognitiva, proposta por Beck, defende que os pensamentos negativos tipicamente apresentados pelos doentes são automatismos que revelam uma visão distorcida do próprio, do mundo e do futuro e estão na origem e manutenção da DM. Estes incluem a **inferência arbitrária** que corresponde à interpretação negativa sem factos que os sustentem e até algum facto que o contrarie, a **perceção seletiva** que consiste na concentração num pormenor negativo isolado, com uma visão global distorcida; a **sobregeneralização** em que se tira conclusões gerais a partir de um único incidente e a **personalização** em que o indivíduo vê-se

a si próprio como a causa de um acontecimento exterior negativo[23] . Também traços de personalidade específicos desempenham um papel importante, tal como o neurocitismo que é um fator de risco bem estabelecido para a depressão major[9] . Este caracteriza-se por uma maior tendência do indivíduo a experienciar emoções negativas, como a frustração, tristeza, irritabilidade e ansiedade[41] .

Sabe-se ainda que o ambiente desempenha um papel significativo no desenvolvimento da DM. Eventos stressores na infância podem predispor para a depressão na idade adulta, como por exemplo a negligência nos cuidados parentais, conflitos familiares e sobreproteção parental. Estes afetam o desenvolvimento de esquemas cognitivos e atitudes disfuncionais que, posteriormente, podem ser ativados por situações do quotidiano, induzindo um foco de atenção negativo, interpretações enviesadas e sintomas depressivos, fenómeno conhecido como reatividade cognitiva[23] . Adicionalmente, estes podem modular o desenvolvimento do eixo HPA e alterar a resposta ao stress na idade adulta[23,42] . Além da importância de eventos adversos na infância, é notado também que eventos adversos da vida na idade adulta comummente precedem o início da DM representando um fator de risco para a mesma, bem como para a sua recorrência [23,28] . Fatores sociais como falta de apoio social, integração social, críticas familiares e tensões laborais podem aumentar o risco desta patologia.[41] Assim, a presença de um suporte social adequado é frequentemente citada como um fator protetor contra a depressão e tem sido associado a um melhor resultado a longo prazo após um episódio de depressão, sendo que este pode incluir suporte emocional (por exemplo, consolo, empatia ou incentivo), instrumental (por exemplo, ajuda com tarefas domésticas) ou informativo (avisar de uma nova proposta de trabalho)[43,41] .

Por fim, é relevante referir que estudos imagiológicos revelaram algumas diferenças estruturais nos cérebros de doentes com depressão, tais como ventrículos laterais aumentados, volume do hipocampo diminuído, diminuição do volume da matéria cinzenta nas áreas anteriores do cérebro, incluindo o córtex frontal e o córtex orbitofrontal e volume reduzido das estruturas dos gânglios da base[23] .

Tratamento

Gestão do doente

O objetivo do tratamento inicial, dito na fase aguda, é a remissão dos sintomas e a recuperação do funcionamento basal do doente, esta dura habitualmente 6-12 semanas [44]. A fase seguinte, denominada fase de continuação, tem como objetivo manter o doente assintomático por mais 4 a 9 meses de tal forma que o episódio depressivo se pode considerar totalmente resolvido, ou seja, agir na prevenção de recaídas. Por fim, a fase de manutenção, frequentemente engloba um período mais alargado no tempo durante o qual o objetivo é prevenir a ocorrência de um novo episódio depressivo, isto é, prevenção de recorrências[9,25]. Para tal, existem dois grandes grupos de opções terapêuticas: fármacos e psicoterapia. Existem ainda outras opções terapêuticas, como a eletroconvulsoterapia e a estimulação magnética transcraniana que são reservados para casos refratários ou mais graves. Além disso, é de realçar a importância da educação para a doença ao próprio e aos seus familiares e de medidas gerais como mudanças no estilo de vida: higiene do sono, dieta saudável, cessação tabágica e exercício físico regular[10]. De facto, verificou-se que o exercício físico regular está associado a benefícios terapêuticos significativos, especialmente se o exercício for mantido ao longo do tempo[45]. Durante todo o processo, o clínico deve fomentar uma boa relação médico-doente, nomeadamente ter em conta os pontos de vista e preferências do doente no que toca à escolha da terapêutica[45,47].

Segundo as recentes *guidelines* da *American College of Physicians* publicadas em 2023, está recomendando na perturbação depressiva ligeira, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) em monoterapia. Já na depressão moderada a grave, está recomendado, como escolha inicial, em monoterapia a TCC ou tratamento farmacológico com um antidepressivo de segunda geração não tricíclico. Adicionalmente, sugere ainda que pode ser implementada uma estratégia dual com a combinação das duas estratégias terapêuticas nos casos de DM moderada a grave. Refere ainda que esta escolha deve ser personalizada e baseada na "discussão dos potenciais benefícios do tratamento, riscos, perfis de efeitos laterais, custo, viabilidade, sintomas específicos dos pacientes (como insónia, hipersónia ou flutuações do apetite), comorbilidades, uso concomitante de medicamentos e preferências do paciente" [46].

Antes da prescrição de um fármaco antidepressivo é importante explicar ao doente que o efeito terapêutico só é notado pelo próprio após 4 semanas de uso, apesar da manifestação precoce de alguns efeitos laterais[23]. De facto, deve ser realizada uma consulta de reavaliação após 2 semanas de início do fármaco para verificar a melhoria dos sintomas, bem como a

existência de efeitos laterais. Além disso, é crucial deixar claro que a duração do tratamento pode-se prolongar no mínimo por 6 meses mesmo após remissão dos sintomas e com a redução ou interrupção do fármaco podem surgir sintomas de descontinuação, pelo que não deve ser feita autonomamente[47] .

Tratamento farmacológico

Atualmente, existem diversas classes de fármacos antidepressivos disponíveis, sendo estes: Inibidor seletivo de recaptação de serotonina (SSRIs), inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRIs), antidepressivos tricíclicos (ATC) e outros antidepressivos. A escolha destes fármacos deve ser individualizada, sendo que não existem contraindicações para o uso dos mesmos em doentes com psoríase.

SSRIs

Os SSRIs bloqueiam a recaptação da serotonina com seletividade e elevada potência, aumentando a quantidade de serotonina disponível na fenda sináptica [23,39]. Estes são utilizados globalmente como tratamento de primeira linha pela sua eficácia e tolerabilidade, bem como por serem menos tóxicos em sobredosagem[48]. Este grupo inclui o citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina. Note-se que a setralina é dos fármacos mais amplamente prescritos[48] . Como efeitos laterais, as náuseas ocorrem em cerca de 20% dos doentes, mas geralmente resolvem com a continuidade do tratamento. Outros efeitos incluem dispepsia, flatulência e diarreia. A longo prazo pode ser relatado ganho de peso, sendo este mais significativo com o uso de paroxetina. Além disso, a disfunção sexual, que inclui atraso na ejaculação e anorgasmia, também foi relatado como um efeito lateral comum durante o tratamento com SSRIs [23] .

SNRIs

Relativamente aos SNRIs, estes atuam através do bloqueio da recaptação da serotonina e da noradrenalina por se ligarem ao seu transportador[39] .Dentro deste grupo, estão disponíveis a venlafaxina e a duloxetina, por exemplo[28] . O perfil de efeitos adversos é semelhante ao do grupo anterior, sendo que apresenta como efeitos laterais náuseas, tonturas, diaforese, disfunção sexual e hipertensão arterial. Os clínicos devem alertar os doentes para não interromperem abruptamente o uso de SNRIs, pois pode precipitar a síndrome de descontinuação manifestada por calafrios, tontura, disforia, fadiga, desconforto gastrointestinal e mialgias, sendo que parece ser particularmente comum com a venlafaxina[49] .

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, clomipramina, imipramina, [28] foram desenvolvidos nos anos 50 tendo sido substituído por outros antidepressivos com menos efeitos laterais e mais seletivos[33] . No entanto, ainda são úteis devido à sua eficácia em pacientes com depressão severa e naqueles com doença refratária ao tratamento[23] . Estes atuam não só através do bloqueio pré-sináptico da recaptação da serotonina e noradrenalina, mas também através do bloqueio dos recetores de histamina H1, dos recetores de serotonina 5-HT2, dos recetores muscarínicos de acetilcolina e dos recetores adrenérgicos α1. De facto, este perfil de ação abrangente contribui para a eficácia terapêutica dos antidepressivos tricíclicos, mas também está associado a uma gama mais ampla de efeitos laterais em comparação com os SSRIs[39] . Assim, apresentam efeitos laterais associados a efeitos colinérgicos como boca seca, taquicardia, visão turva, obstipação, retenção urinária, disfunção sexual, prejuízo cognitivo, bem como associados a efeitos adrenérgicos, tal como sonolência e hipotensão ortostática[23] .

Outros antidepressivos

O bupropiom difere dos restantes antidepressivos por apresentar ação combinada na noradrenalina e na dopamina e por não ter atividade apreciável sobre as concentrações de serotonina no cérebro, atuando como um inibidor da recaptação da Noradrenalina e Dopamina [50,30] . O perfil de efeitos laterais é bastante semelhante aos do SSRIs, no entanto não está associado a disfunção sexual, sendo uma vantagem em certos doentes[23,31] .Está contraindicado em doentes com história de convulsões, pela sua associação a quadros convulsivos, principalmente em altas dosagens[23,31] .

A mirtazapina é apontada como um antagonista potente em vários subtipos de recetores 5-HT, particularmente nos recetores 5-HT2 e 5-HT3 e nos adrenorecetores α_2. Além disso, a mirtazapina é um antagonista competitivo nos recetores de histamina H1, apresentando um perfil sedativo[23] . Outro efeito lateral é o aumento de apetite e o ganho de peso[23] .

A trazadona atua nos recetores pós-sinápticos 5-HT2a e 5-HT2c como antagonista e possui também ação inibitória da recaptação pré sináptica da serotonina[50] . É considerada um modulador da serotonina, na medida em que em doses baixas, funciona como um antagonista da serotonina, enquanto em doses altas, age como agonista. Adicionalmente, bloqueia recetores alfa-adrenérgicos pós-sinápticos, o que pode levar a efeitos colaterais como hipotensão ortostática e priapismo, e recetores de histamina H1, contribuindo para o seu efeito sedativo[51] .

A agomelatina é um fármaco antidepressivo agonista dos recetores da melatonina (MT1 e MT2), podendo ter efeitos benéficos sobre perturbações do sono. Da mesma forma, é um antagonista fraco nos recetores 5-HT2c, aumentando os níveis de dopamina e de noradrenalina[23,52] . O efeito lateral a realçar é o aumento das transaminases, o que leva à necessidade de monotorização regular do nível de transaminases séricas[53] .

Por fim, a vortioxetina é um dos mais recentes antidepressivos e apresenta um mecanismo de ação complexo. Este funciona como um antagonista dos recetores 5-HT3, 5-HT1D e 5-HT7, agonista dos recetores 5-HT1A e agonista parcial dos recetores 5-HT1B. Assim, a vortioxetina aumenta os níveis de serotonina, dopamina, norepinefrina, acetilcolina e histamina no cérebro, particularmente no córtex pré-frontal e no hipocampo, áreas ligadas à depressão. Os efeitos laterais mais comuns incluem náusea, disfunção sexual, obstipação e vómitos[50] .

Psicoterapia

A psicoterapia, no tratamento da DM, permite que o doente desenvolva uma maior consciência sobre seu estado e sobre como este afeta a sua funcionalidade. De facto, esta modalidade terapêutica facilita um entendimento mais profundo dos sintomas depressivos e ajuda o paciente a identificar e modificar padrões de pensamento e comportamento desadaptativos[54] . Existem várias modalidades de psicoterapia, variando nos métodos utilizados e foco de ação, nomeadamente a terapia cognitivo-comportamental, terapia interpessoal, terapia focada na resolução de problemas, psicodinâmica e a terapia de casal e familiar[39,10] . Dentro destas, a TCC e a psicoterapia interpessoal são opções comumente escolhidas, uma vez que são as mais estudadas[55] . Apesar da eficácia comprovada da psicoterapia, existem barreiras no acesso a esta modalidade terapêutica, como a falta de tempo, a indisponibilidade de serviços e os altos custos envolvidos[39] .

Terapia cognitivo-comportamental

Esta terapia baseia-se em ajudar o doente a identificar os seus pensamentos e visão negativa relativamente a si próprio e ao mundo. Assim, é feita uma desconstrução dos mesmos com o objetivo de substituir os pensamentos e perceções negativas por outros mais saudáveis e funcionais[10,54] . Atualmente, considera-se que a TCC é tão eficaz como os antidepressivos na DM moderada e a terapêutica combinada com farmacoterapia é uma melhor opção do que a terapêutica farmacológica em monoterapia[23] .

Terapia interpessoal

Já a terapia interpessoal foca-se nas relações interpessoais e situações da vida do indivíduo como centro do problema, trabalhando as seguintes áreas: luto pela perda, disputas

interpessoais, transições de papéis e défices de habilidades interpessoais e outros fatores pessoais que possam estar na origem da perpetuação dos sintomas depressivos[56,44] . Assim, tem como objetivo identificar o *trigger* atual do episódio depressivo, facilitando o luto no caso de perda, resolvendo disputas de papéis e transições de papéis, além de desenvolver habilidades sociais para melhorar as suas relações interpessoais[44] . Apesar de ser menos estudada que a TCC, parece ser igualmente eficaz[23] .

Terapia focada na resolução de problemas

Esta é uma terapia que começa por definir claramente os problemas pessoais do individuo e gerar múltiplas soluções para cada problema. Posteriormente, escolhe-se a melhor solução e define-se um plano sistemático para a resolução do problema[45] .

Terapia psicodinâmica

A psicoterapia psicodinâmica concentra-se em resolver conflitos internos, partindo do pressuposto que estes podem estar ligados à infância, conflitos passados não resolvidos e relações passadas do individuo. De facto, nesta terapia pressupõe-se que estes conflitos poderão estar na génese e manutenção da DM, exercendo um impacto significativo na situação atual da vida do mesmo. Assim, esta psicoterapia é mais abrangente envolvendo conflitos atuais e passados[23,45] .

Terapia de casal e familiar

Esta psicoterapia aborda questões no âmbito de conflitos conjugais e familiares, promovendo uma comunicação efetiva e saudável. Assim, a terapia de casal e familiar apresenta abordagens semelhantes às outras terapias, mas inclui a participação de todos os membros da família, analisando a depressão no contexto de dinâmicas familiares disfuncionais[23,44] .

Outras opções terapêuticas

Eletroconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia (ECT) é raramente utilizada em primeira linha, salvo quando é necessária uma resposta imediata como risco suicidário elevado, recusa alimentar e psicose severa[23,28] . Pode também ser utilizada na depressão resistente. A ECT usa uma pequena corrente elétrica para produzir uma convulsão generalizada sob anestesia geral, usualmente realizada 3 vezes por semana (no tratamento agudo). Apesar do mecanismo de ação deste tratamento não estar totalmente compreendido, pensa-se que a sua eficácia possa estar relacionada com a libertação de neurotransmissores, particularmente serotonina, dopamina e noradrenalina. Apesar de apresentar o índice mais elevado de eficácia (70-90%) entre todos

os tratamentos da DM, ainda está associado ao estigma devido a desinformação sobre o procedimento [44,57] .

Estimulação magnética transcraniana

A Estimulação magnética transcraniana (TMS) é um opção terapêutica relativamente recente, aprovada em 2008, para uso nos indivíduos com depressão major resistente à terapêutica farmacológica. Esta implica uma bobina magnética que é colocada em contacto com a cabeça, na zona pré-frontal esquerda, para gerar campos magnéticos. Assim, a passagem de impulsos de corrente de alta intensidade na bobina produz um campo magnético que resulta na estimulação da zona cortical e fluxo de corrente no tecido neural e despolarização neuronal. No tratamento da DM, em cada sessão de 30 minutos, geralmente aplicam-se séries de 40 impulsos com pausas de 26 segundos entre as mesmas, totalizando 2400 a 3000 impulsos. As sessões de TMS são realizadas diariamente durante um período que varia de quatro a seis semanas[97,44,23,28,44] .

Relação entre as duas patologias

A psoríase é vista, frequentemente, como apenas uma doença dermatológica. Enquanto, na realidade, transcende os limites da pele, configurando-se como um exemplo da psicodermatologia. Esta foca-se no estudo da interação complexa entre a mente e a pele. As perturbações psicodermatológicas podem-se dividir em três categorias[58] :

- Perturbações psicofisiológicas: doenças da pele que não são primariamente psiquiátricas, mas podem ser significativamente influenciadas ou agravadas por fatores psicológicos;
- Perturbações psiquiátricas primárias, a pele é o alvo de uma doença psiquiátrica, levando a lesões autoinfligidas na pele;
- Perturbações psiquiátricas secundárias, onde o distúrbio dermatológico causa sintomas psicopatológicos, bem como impacto na imagem do próprio[59] .

Assim, na psicodermatologia, a psoríase encaixa-se tanto na categoria de patologia psicofisiológica, onde a esfera psiquiátrica está implicada na sua patologia, como na categoria de perturbações psiquiátricas secundárias, onde o distúrbio dermatológico é o *trigger* para um evento psicológico[59] .

Esta perspetiva emerge da compreensão de que a psoríase não afeta apenas a integridade física da pele, mas também tem profundas implicações psicológicas para o doente[68]. Além disso, a alta prevalência de comorbilidades psiquiátricas em doentes psoríaticos sugere que mecanismos patofisiológicos comuns podem constituir uma ligação entre estas patologias. De facto, existem evidências crescentes de que a psoríase pode levar à depressão, e a depressão, por sua vez, agrava a psoríase, o que pode resultar num círculo vicioso de psoríase e depressão[60] .

Prevalência e Comorbilidade

A psoríase associa-se a comorbilidades psiquiátricas, nomeadamente a depressão. De facto, a literatura evidencia que os pacientes com psoríase têm uma probabilidade significativamente maior de desenvolver sintomas depressivos em comparação com indivíduos saudáveis, sendo que esta probabilidade foi estimada em uma vez e meia[8,61,62,63]. Adicionalmente, a prevalência da depressão em indivíduos com psoríase varia de estudo para estudo de acordo com os critérios diagnósticos utilizados, bem como metodologia do estudo e tamanho da amostra. Assim, a prevalência da depressão em indivíduos com psoríase varia entre 6-62%[62] . A título de exemplo, um estudo realizado por Esposito et al. em 2006 descobriu que 62% dos doentes apresentavam sintomas depressivos, avaliados através de uma escala denominada Center for Epidemiological Studies-Depression Scale[64] . Um outro estudo transversal de 2019 relatou uma incidência de 13,9% para depressão moderada a grave em pacientes com psoríase, utilizando o Patient Health Questionnaire (PHQ-9)[65] . Além disso, o risco de depressão aumenta com a severidade da doença. Deste modo, pacientes com psoríase moderada a grave apresentam maior risco de depressão do que pacientes com doença leve[66] .

Mecanismos Biopsicossociais

A psoríase manifesta-se por placas eritematosas, pruriginosas que se localizam tipicamente no couro cabeludo, cotovelos, joelhos e região sacrococcígea. Além dos sintomas físicos que podem por si só ter um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, o estigma social associado às lesões visíveis desta doença contribui também para o impacto negativo da psoríase[67]. A estigmatização é definida como a presença de uma marca desacreditadora, que impede a formação de relações normais e leva à discriminação social e ao isolamento[67] .Sendo que a pele é o maior órgão do corpo humano, é através da mesma

que somos percecionados pelo outro. De facto, é comum que as pessoas ao redor do doente julguem que as lesões dermatológicas sejam contagiosas e evitam o contacto com o mesmo, podendo levar a exclusão social[33,8,67,68] . Um estudo conduzido por Tomasz et al em 2017 encontrou uma correlação forte entre o sentimento de estigmatização e a exacerbação dos sintomas depressivos, e vice-versa. A mesma correlação foi confirmada tanto para homens quanto para mulheres[68] . Ainda um estudo realizado em 2018 que contou com a participação de 8.338 indivíduos com psoríase moderada a severa de 31 países, revelou que 84% destes sofreram discriminação e/ou humilhação devido à sua patologia. Adicionalmente, os doentes psoriáticos com lesões visíveis referiram que ter a sua pele sem lesões ampliaria as suas opções de vida, tais como nadar, escolha especifica de roupa, além de facilitar o contacto social[69] .

Deste modo, a psoríase pode levar a sentimentos de vergonha e baixa autoestima que podem condicionar os indivíduos a evitar locais públicos como piscinas e praias, bem como escolha de uma roupa especifica de modo a tapar as suas lesões. Um estudo nos Estados Unidos investigou como a psoríase impacta diferentes áreas de vida dos doentes, tendo sido consideradas sete áreas: emocional, vida social, família, trabalho, funcionamento físico, intimidade sexual e educação. Os resultados revelaram que 98% dos pacientes sentiram impacto emocional, 94% relataram impacto social, 70% na vida familiar, 68% na carreira profissional, 38% no funcionamento físico, 17% na intimidade sexual e 21% na educação [70] .

Além disso, a psoríase acarreta perda de oportunidades na vida profissional, dias de absentismo no trabalho e um acréscimo nas despesas de tratamento que pode aumentar significativamente a carga socioeconómica [70,71,72] .

Deste modo, esta doença crónica apresenta um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, sendo que o estigma social parece ser um fator chave no desenvolvimento de perceções negativas dos doentes sobre a sua própria aparência e no desenvolvimento da sua autoestima[71,73] . Assim, o desfiguramento e a estigmatização são fatores que implicam uma carga psicológica significativa experienciada pelos doentes psoriáticos, levando a um risco superior de depressão.

Mecanismos Biológicos

A ligação entre a depressão e a psoríase envolve também mecanismos biológicos criando uma sinergia que contribui para a manifestação e agravamentos dos sintomas de ambas as patologias. Estão, portanto, envolvidos mecanismos inflamatórios, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, os níveis de melatonina, a vitamina D3 e a microbiota intestinal.

Mecanismos Inflamatórios

É sabido que a psoríase é uma doença inflamatória caracterizada por uma resposta imune exacerbada e níveis elevados de citocinas inflamatórias, incluindo TNF-alfa, IL-12, IL-17, IL-23 e IFN-gama[16] . Do mesmo modo, ao longo dos anos vários autores sugeriram uma relação entre a inflamação e a depressão[36,37,8] . Nomeadamente, através da elevação das seguintes citocinas: TNF-alfa, IL-1, IL-6 e PCR[74,75,76]. Assim, o facto de ambas as patologias se apresentem com o aumento de citocinas pró-inflamatórias, sugere uma possível associação entre as duas doenças através de mecanismos inflamatórios.

Existem várias teorias sobre como as citocinas pró-inflamatórias podem influenciar o metabolismo de neurotransmissores dentro do Sistema Nervoso Central (SNC). Uma das teorias pressupõe a existência de uma barreira hematoencefálica hiperpermeável nos doentes com depressão major, permitindo que as citocinas pró-inflamatórias entrem no SNC e, posteriormente, ativem células neuronais e não neuronais[77] .Outra hipótese discutida é a ativação das células endoteliais da vascularização cerebral, levando à secreção de citocinas dentro da barreira hematoencefálica [78] . Uma terceira abordagem explicativa pressupõe que os sinais inflamatórios periféricos possam ser transmitidos ao SNC através do nervo vago, já que as fibras do nervo vago apresentam recetores que tem a capacidade de se ligar a citocinas pró-inflamatórias periféricas[79,38]. Posteriormente, as citocinas podem interagir com muitos dos domínios fisiopatológicos relevantes para a depressão, incluindo o metabolismo de neurotransmissores, função neuroendócrina e plasticidade sináptica[80] . Nomeadamente, as citocinas pró-inflamatórias desencadeiam a ativação das células Th17, que desempenham um papel crucial na neuroinflamação, afetando células residentes como a microglia, astrócitos e neurónios, podendo levar a morte neuronal. Adicionalmente, a microglia, quando ativada, sintetiza uma enzima responsável pela conversão do triptofano em quinurenina pela ativação da via da quinurenina. Esse processo de degradação do triptofano diminui a disponibilidade de serotonina, um neurotransmissor vinculado à etiologia da depressão[81] .

Deficiência de Vitamina D3

A deficiência de Vitamina D3 também desempenha um papel importante na origem tanto da psoríase quanto da depressão. Por um lado, os metabolitos da vitamina D3 desempenham funções essenciais no crescimento dos queratinócitos e a diminuição da sua concentração leva a diminuição das células T reguladores. Assim, a vitamina D3 diminui a resposta excessiva das células Th1 e Th17 implicadas na fisiopatologia da psoríase. [82] Por outro lado, o calcitriol, uma forma ativa da vitamina D, estimula a expressão do gene da tirosina hidroxilase, considerada uma etapa limitante na síntese das catecolaminas. Essas

catecolaminas, como a dopamina, noradrenalina e adrenalina, estão implicadas na fisiopatologia da depressão como explicado anteriormente[60]. Adicionalmente, o sistema nervoso central possui recetores específicos para a vitamina D em áreas do cérebro como o hipocampo e o córtex pré-frontal, que são áreas chave para a regulação das emoções[82] . Assim, baixas concentrações séricas de vitamina D3 parecem desempenhar um papel no desenvolvimento tanto da psoríase quanto da depressão[82,60] .

Níveis de melatonina

Os níveis de melatonina estão diminuídos quer na depressão quer na psoríase. Esta hormona produzida pela glândula pineal, apresenta um ritmo circadiano com níveis baixos durante o dia e elevados durante a noite[69]. Como é sabido, a melatonina está relacionada com a regulação dos ciclos de sonos, mas também exerce um papel no sistema imunológico. Nomeadamente está associada a uma diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias como o TNF-α, IL-6 e IL-8 [59,83] . Assim, a melatonina é considerada uma molécula anti-inflamatória e os seus níveis baixos estão associadas a episódios de prurido, que pode induzir o fenómeno de Koebner e intensificar a psoríase[83]. Por outro lado, foi visto que a diminuição dos sintomas depressivos levou a um equilíbrio nos níveis de melatonina e, também, à melhoria das lesões psoriáticas. Assim, a fototerapia é considerada uma abordagem promissora para estabilizar a melatonina, reduzir a inflamação associada à psoríase e aliviar sintomas depressivos que exacerbam a psoríase[58] . Além disso, os agonistas da melatonina, como a agomelatina, podem desempenhar um papel adjunto à terapêutica padrão em pacientes com psoríase, dado esta patologia apresentar-se com níveis baixos desta hormona[83].

Eixo HPA

O eixo HPA é um dos componentes centrais do sistema neuroendrócrino e pode também representar um elo de ligação entre a psoríase e a depressão, na medida em que ambas as patologias podem se apresentar com uma hiperatividade do eixo HPA. A ativação deste eixo é precipitada pelo stress que resulta na produção da hormona libertadora de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, que estimula a adenohipófise a secretar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e, por sua vez, este estimula as glândulas adrenais a produzir hormonas glucocorticoides como o cortisol. A hiperatividade deste eixo pode contribuir para as respostas inflamatórias observadas em ambas as patologias[60,81] . Assim, na depressão foi identificada uma desregulação no feedback negativo do HPA e uma hipersecreção de glucocorticoides, associada a funções comprometidas dos recetores glucocorticoides. Nestas circunstâncias, estes últimos não conseguem controlar adequadamente a libertação de

glucocorticoides, mesmo em níveis elevados, resultando no aumento de neuroinflamação e na presença de citocinas pró-inflamatórias[81] .

Já no que toca à psoríase, a pele possui um eixo HPA periférico funcionante. A hormona libertadora de corticotropina e o seu recetor CRH-R1 podem ser produzidos por várias células na pele e estimulam a produção local de citocinas na pele. Ao se ligar ao CRH-R1 nos mastócitos, o CRH induz a desgranulação de mastócitos e a libertação de VEGF e citocinas pró-inflamatórios como a IL-6, IL-8 e IL-22. Os mastócitos também podem estabelecer contacto direto célula-a-célula com células dendríticas imaturas e promover a sua maturação. Assim, resultando na libertação de IL-12 e IL-23 pelas mesmas e na diferenciação das células Th1 e Th17, induzindo a inflamação típica da psoríase [60,81] . Além disso, estudos revelaram que há uma maior expressão do recetor CRH-R1 nas lesões da pele psoriáticas em comparação com a pele não afetada[60,81] .

Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é uma complexa comunidade de microorganismos, incluindo inúmeras espécies diferentes de vírus, fungos, protozoários e bactérias que residem no trato gastrointestinal humano[84] .

Verificou-se que nos doentes psoriáticos existem alterações da microbiota intestinal, tal como a redução das abundâncias relativas dos filos *Actinobacteria* e *Bacteroidetes.* Essas alterações na microbiota podem levar a uma disfunção da barreira intestinal e promover a translocação de bactérias e dos seus metabolitos. Estes são reconhecidos por recetores de reconhecimento de padrões, desencadeado a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-1β e TNF-α e diferenciação de células Th17, o que exacerba a resposta inflamatória na psoríase pela libertação de IL-17[81] .

Por outro lado, a diversidade da microbiota intestinal está relacionada com a depressão major [85]. Nestes indivíduos, verificou-se um aumento percentual da fila *Bacteroidetes*, enquanto o de *Firmicutes* demonstrou-se reduzida. Da mesma forma, as alterações na microbiota intestinal podem induzir inflamação sistémica e transportar citocinas para o cérebro, o que pode levar à ativação microglial e contribuir para o desenvolvimento da depressão[81] .

Assim, a associação entre psoríase, depressão e a microbiota intestinal mostra que ambas as patologias podem levar à desregulação da microbiota intestinal, o que induz à permeabilidade intestinal e à migração bacteriana, bem com a inflamação sistémica[81] .

Abordagens ao tratamento

Para lidar eficazmente com a complexidade de ambas as patologias, uma abordagem integrada e multidisciplinar, avaliando o paciente como um todo, é essencial. A abordagem terapêutica de doentes com psoríase não se deve limitar ao tratamento das lesões dermatológicas, mas também deve incluir estratégias para lidar com o impacto psicossocial e emocional[8,86,87] .

Assim, o uso de ferramentas para avaliar a qualidade de vida dos doentes ajuda a estimar o impacto da doença no seu bem-estar físico, mental, funcional e social, levando em consideração as suas próprias perspetivas. De facto, o uso de ferramentas como o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) permite a avaliação do avanço da doença e de que modo afeta o doente bem como para o screening de DM nestes doentes, sendo crucial a sua integração nas consultas[61,71,87] .Aliás, as diretrizes clínicas europeias baseadas em evidências propõem um DLQI de 0 ou 1 como objetivo de tratamento, enquanto as orientações da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* afirmam que "a avaliação de pacientes com psoríase ou artrite psoriática deve incluir medidas psicossociais, com encaminhamento para serviços de saúde mental conforme apropriado", e recomendam a realização de screening anuais para sintomas depressivos, no mínimo[87] .

Na medida em que o estigma social associado à psoríase é uma realidade para os doentes psoriáticos e que este é um fator importante na maneira como esta é percebida pelos mesmos, devem ser implementadas campanhas de sensibilização para este tema[87] . Este estigma não apenas impacta a qualidade de vida dos indivíduos, mas também cria barreiras significativas em termos de aceitação social, oportunidades de emprego e acesso a serviços de saúde adequados. Assim, campanhas educacionais e de sensibilização devem ser desenvolvidas de modo a destacar que a psoríase não é contagiosa, através dos órgãos de comunicação social[71] .

Assim, o tratamento da depressão em pacientes com psoríase pode incluir modalidades não farmacológicas como as psicoterapias, incluindo a terapia cognitivo-comportamental. Estas têm apresentado resultados promissores em combinação com o tratamento padrão para a psoríase. Um estudo realizado no Reino Unido teve como objetivo avaliar os efeitos de uma abordagem multidisciplinar com terapia cognitivo-comportamental focado na educação para a doença, técnicas de redução de stress e técnicas cognitivas destinadas a permitir que os doentes consigam gerir interpretações erradas e crenças maladaptativas, bem como as suas potenciais consequências na vida quotidiana em coadjuvância com a terapêutica psoriática. Assim, concluiu que a participação dos doentes na abordagem multidisciplinar

reduziu a incapacidade relatada pelos próprios, severidade da psoríase e sofrimento psicológico em 6 semanas, com melhoria contínua observada no *follow-up* de 6 meses, avaliados pelo Psoriasis Disability Index; PASI, e pelo Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [61,88] , em comparação com aqueles que apenas receberam apenas tratamento dirigido para psoríase. Um outro estudo avaliou os efeitos da terapia cognitiva baseada em mindfulness em adjuvância à terapêutica psoriática nestes doentes. Assim, o grupo que foi submetido a psicoterapia durante 8 semanas apresentou resultados estatisticamente menores relacionados com a gravidade da psoríase e melhores resultados na escala de DLQI do que o grupo controlo[89] . Assim, a abordagem com psicoterapia pode conferir uma vantagem na coadjuvância com o tratamento padrão para a psoríase.

Também a construção de um relação médico-doente sólida e confiável é crucial para um tratamento eficaz. O caracter crónico da psoríase e as suas recidivas podem ser fonte de grande frustração, não apenas devido à doença em si, mas também devido aos tratamentos sucessivos. Por isso, a capacidade dos médicos de demonstrar empatia e de desenvolver uma estratégia de tratamento em conjunto com o paciente é crucial, motivando os doentes a seguir mais de perto as orientações médicas, o que pode melhorar a aderência ao tratamento e, consequentemente, os resultados. Deste modo, o médico deve sentar-se a uma curta distância do paciente e palpar as lesões como parte do exame físico. Assim, ajudando o paciente a superar inibições em relação às interações sociais[71] .

Na medida em que a ligação da psoríase e da depressão pode ser explicada por mecanismos inflamatórios, o uso de agentes biológicos tem sido motivo crescente de estudo, procurando aprofundar o conhecimento nesta área[8] . Os agentes biológicos apresentam um papel bem estabelecido no tratamento da psoríase e parecem apresentar resultados positivos no que toca aos sintomas da depressão, bem como na qualidade de vida dos mesmos[90] . De facto, estudos demonstram que inibidores do TNF alfa, tais como o etanecerpt e o adalimumab, apresentam um impacto significativo na melhoria dos sintomas depressivos. Assim, num estudo conduzido por Gelfand et al. durante 24 semanas com 2546 pessoas, o uso de etanecerpt em pacientes psoríaticos traduziu-se numa melhoria em 29% nos sintomas depressivos, medida através da escala de BDI às 12 semanas[91] . Um outro estudo, realizado com a participação de 486 doentes psoriáticos submetidos a etanercept durante 24 semanas mostraram melhorias estatisticamente significativas na pontuação total do DLQI já na segunda semana, com uma resposta que continuou a melhorar ao longo do tratamento em comparação com aqueles que receberam placebo, e aos que receberam menor dose do mesmo fármaco[92] . Também Daudén et al. realizou um estudo em que avaliou 711 doentes

psoriáticos. Estes foram submetidos a terapêutica com etanercept durante 54 semanas e, posteriormente, avaliados na escala de HADS, de modo a avaliar os seus efeitos nos sintomas depressivos. Os resultados foram também promissores: a percentagem de pacientes com sintomas depressivos, do início do estudo até a semana 54, mostrou que na terapia contínua com etanercept 25 mg, diminuiu de 30,2% para 17,5%; e no grupo com administração interrompida de etanercept 50 mg, de 36,7% para 23,1%[93] .

O adalimumab, anticorpo monoclonal humano direcionado contra o TNF, revelou que melhora o funcionamento, a qualidade de vida e alivia os sintomas depressivos nestes pacientes [94] . Um estudo realizado em 2010 com a participação de 96 doentes psoriáticos avaliou os efeitos do adalimumab nos sintomas depressivos, durante 12 semanas. Assim, verificou-se que o grupo que realizou tratamento com este agente biológico, apresentou melhorias nos sintomas depressivos de 6.7 pontos comparativamente ao grupo placebo de 1.5 pontos, utilizando uma escala autoavaliação de depressão, Zung Self-Rating Depression Scale[95] . Também se verificou que o ustekinumab, um anticorpo humano contra as IL- 12 e IL-23, melhorou significativamente os sintomas depressivos em pacientes psoriáticos moderados a grave e qualidade de vida, medidos com a escala HASD e o DLQI, respetivamente. Neste estudo, a prevalência de sintomas basais de depressão leve a grave (avaliada pelo HADS-D) diminuiu de 24,7% para 12,8% no grupo do ustekinumab de 45 mg, e de 31,1% para 12,5% no grupo do ustekinumab de 90 mg[96] .

Na abordagem de ambas as patologias, deve-se também ter em conta mudanças no estilo de vida que reduzem a inflamação e diminuem o risco de depressão, tais como: exercício físico regular, dieta rica em frutas, vegetais e ómega-3, boa higiene do sono, e evitar tabaco, álcool, stress, obesidade e défice de vitamina D[8] .

Adicionalmente, é de referir que as novas descobertas no que toca aos mecanismos biológicos que relacionam a depressão e a psoríase evidenciam possíveis novos alvos terapêuticos para estes doentes, por exemplo, redução da atividade do eixo HPA e a impermeabilização da barreira intestinal que devem ser explorados futuramente.

Por fim, é de notar que a depressão pode ter um impacto profundo na adesão à terapêutica, sendo que a probabilidade de doentes deprimidos não aderirem ao tratamento é três vezes superior à população em geral. Assim, explorar as preferências de cada doente é essencial, contribuindo, deste modo, para o estabelecimento de uma relação de confiança entre médicos e doente e promovendo uma maior adesão à medicação por parte dos doentes [66] .

Conclusão

A relação entre a depressão e a psoríase é complexa e interliga-se de modo bidirecional. Esta envolve mecanismos biopsicossociais e mecanismos biológicos que convergem e desenvolvem uma sinergia contribuindo para a manifestação e agravamento dos sintomas de ambas as patologias.

A psoríase causa um impacto social e emocional significativo e indiscutível. O estigma social associado a esta doença pode levar a exclusão social, vergonha e baixa autoestima, afetando diversos aspetos da vida dos pacientes, incluindo vida emocional, social, familiar, profissional, física, sexual e educacional. Além disso, a doença pode resultar em perda de oportunidades profissionais e uma carga económica adicional, sublinhando o impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes.

Deste modo, é crucial que exista uma abordagem multidisciplinar e holística, enfatizando um tratamento integrado que considera todas as facetas de bem-estar do doente e envolvendo o doente no processo de decisão terapêutica. [71] Assim, deve-se promover o uso de ferramentas como o DLQI nas consultas, mas também abordar quer o bem-estar físico quer o bem estar mental do doente. De facto, uma abordagem que coloca o paciente no centro do processo de tratamento promove uma colaboração ativa nas decisões terapêuticas, pode ser decisiva para alcançar um controlo efetivo dos sintomas e uma melhoria na qualidade de vida do indivíduo. [71]

Nos últimos anos, foram realizados diversos estudos que descobriram novas ligações entre ambas as patologias por mecanismos biológicos, como mecanismos inflamatórios, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e os níveis de melatonina e de vitamina D3. Estes novos conhecimentos podem contribuir para novas abordagens terapêuticas desafiando o uso de terapêutica convencional. Assim, são necessários estudos mais profundos para permitir uma melhoria na qualidade de vida destes doentes.

Referências Bibliográficas

1. Psoriasis. In Wiley Handbook of Current and Emerging Drug Therapies, (2006). https://doi.org/10.1002/9780470041000.cedt021
2. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii18-ii25. doi:10.1136/ard.2004.033217
3. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082. Published 2016 Nov 24. doi:10.1038/nrdp.2016.82
4. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278-285.
5. Dasari S, Choudhary A, Madke B. Psoriasis: A Primer for General Physicians. *Cureus*. 2023;15(4):e38037. Published 2023 Apr 24. doi:10.7759/cureus.38037
6. Burd RM. Psoriasis: a general overview. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2006;67(5):259-262. doi:10.12968/hmed.2006.67.5.21066
7. Blauvelt A, Ehst B. Pathophysiology of plaque psoriasis. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-plaque-psoriasis?search=psoriasis&topicRef=5664&source=see_link#H12219750. Consultado pela última vez a 3 de Janeiro de 2024.
8. González-Parra S, Daudén E. Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2019;110(1):12-19. doi: 10.1016/j.adengl.2018.05.035
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
10. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2
11. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet*. 2003;361(9364):1197-1204. doi:10.1016/S0140-6736(03)12954-6
12. Torres T, Filipe P, Brandão FM, et al. Epidemiology of Psoriasis in Portugal: A Population-Based Study. Acta Med Port. 2023;36(9):541-549. doi:10.20344/amp.19048
13. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and Diagnosis. *Evidence-Based Psoriasis*. 2018;1-16. Published 2018 Jul 1. doi:10.1007/978-3-319-90107-7_1
14. Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. Consultado pela ultima vez a 7 de Janeiro, 2024. Disponivel em: https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-

diagnosis?search=psoriasis%20diagnostic&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=1#H9.

15. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-271. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3

16. Campanati A, Marani A, Martina E, Diotallevi F, Radi G, Offidani A. Psoriasis as an Immune-Mediated and Inflammatory Systemic Disease: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2021;9(11):1511. Published 2021 Oct 21. doi:10.3390/biomedicines9111511

17. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2526. Published 2017 Nov 25. doi:10.3390/ijms18122526

18. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475. Published 2019 Mar 23. doi:10.3390/ijms20061475

19. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018;102(5S):6-12.

20. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):272-284. doi:10.1016/S0140-6736(07)61129-5

21. Treatment of Psoriasis in Adults. UpToDate. Consultado pela última vez a 9 de Fevereiro, 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults?search=psoriasis%20manegement&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

22. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2018;33(1):173-180. doi:10.1007/s10103-017-2360-1

23. Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. 7th ed. Oxford: Oxford University Press. 2018

24. Lyness JM. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. In: Roy-Byrne PP, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2022. Consultado pela última vez a 20 de Fevereiro, 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=unipolar%20depression&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=

25. Direção-Geral da Saúde. Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto. Norma nº 034/2012. Lisboa: Ministério da Saúde; 2012 Dezembro 30. https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/terapeutica-famacologica-da-depressao-major-e-da-sua-recorrencia-no-adulto.pdf

26. Lyness JM. Unipolar depression in adults: Clinical features. UpToDate. Consultado pela última vez a 10 de Março, 2024. Disponível em:

https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-clinical-features?search=Unipolar%20depression%20in%20adults%3A%20Clinical%20features.%20UpToDate&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2

27. Rakofsky JJ, Schettler PJ, Kinkead BL, et al. The prevalence and severity of depressive symptoms along the spectrum of unipolar depressive disorders: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(11):1084-1091. doi:10.4088/JCP.12m08194
28. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 10, 2023.
29. Wong ML. History and Epidemiology of Depression. In: Licinio J, Wong ML, editors. Biology of Depression: From Novel Insights to Therapeutic Strategies. Wiley; 2005: doi:10.1002/9783527619672.ch26
30. Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm (2020)*. 2022;3(3):e156. Published 2022 Jul 21. doi:10.1002/mco2.156
31. Aguiar CC, Castro TR, Carvalho AF, Vale OC, Sousa FC, Vasconcelos SM. Drogas Antidepressivas. Acta Med Port. 2011;24:091-098.
32. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552-1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
33. Fries GR, Saldana VA, Finnstein J, Rein T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. *Mol Psychiatry*. 2023;28(1):284-297. doi:10.1038/s41380-022-01806-1
34. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci Bull*. 2021;37(6):863-880. doi:10.1007/s12264-021-00638-3
35. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(2):193-200. doi:10.1001/archpsyc.64.2.193
36. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008;213(1-2):93-118. doi:10.1007/s00429-008-0189-x

37. Aleem D, Tohid H. Pro-inflammatory Cytokines, Biomarkers, Genetics and the Immune System: A Mechanistic Approach of Depression and Psoriasis. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2018;47(3):177-186. doi:10.1016/j.rcp.2017.03.002
38. Hölsken S, Krefting F, Schedlowski M, Sondermann W. Common Fundamentals of Psoriasis and Depression. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(11):adv00609. Published 2021 Nov 30. doi:10.2340/actadv.v101.565
39. Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16065. doi:10.1038/nrdp.2016.65
40. Porter GA, O'Connor JC. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime?. *World J Psychiatry*. 2022;12(1):77-97. Published 2022 Jan 19. doi:10.5498/wjp.v12.i1.77
41. Krishnan R. Unipolar depression: Pathogenesis. In: Roy-Byrne PP, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Atualizado em 13 de Setembro, 2022. Accesso em 9 de Fevereiro 2024. https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-pathogenesis?search=major+depression&topicRef=1721&source=related_link
42. Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 7:5-13.
43. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev*. 2007;27(8):959-985. doi:10.1016/j.cpr.2007.02.005
44. Work Group on Major Depressive Disorder. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 3rd ed. 2010
45. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(9):1219-1229. doi:10.4088/JCP.09r05021
46. Qaseem A, Owens DK, Etexandi I-I, et al. Nonpharmacologic and pharmacologic treatments of adults in the acute phase of major depressive disorder: A living clinical guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2023;176(2):doi:10.7326/M22-2056.
47. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222]. Published: 29 June 2022. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng222
48. Rush A. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. Consultado pela ultima vez a 25 Março 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-

treatment?search=major%20depression&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4320869966.14

49. Nelson C. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. In: Roy-Byrne PP, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Consultado pela última vez a 4 de Janeiro de 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects?search=venlafaxina&source=search_result&selectedTitle=3%7E148&usage_type=default&display_rank=1#H276509267
50. Schwasinger-Schmidt TE, Macaluso M. Other Antidepressants. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:325-355. doi:10.1007/164_2018_167
51. Hirsch M, Birnbaum RJ. Serotonin modulators: Pharmacology, administration, and side effects. In: Roy-Byrne PP, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Atualizado em 21 de Março, 2023. Consultado pela ultima vez a 25 Março 2024. Disponível em:: https://www.uptodate.com/contents/serotonin-modulators-pharmacology-administration-and-side-effects
52. Hirsch M, Birnbaum RJ. Atypical antidepressants: Pharmacology, administration, and side effects. In: Roy-Byrne PP, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Atualizado Março 21, 2023. Consultado pela ultima vez a 10 Março de 2024. Disponivel em: https://www.uptodate.com/contents/atypical-antidepressants-pharmacology-administration-and-side-effects
53. Plesničar BK. Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:603-612. Published 2014 May 2. doi:10.2147/PPA.S42789
54. Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World J Clin Cases*. 2021;9(31):9350-9367. doi:10.12998/wjcc.v9.i31.9350
55. Lampe L, Coulston CM, Berk L. Psychological management of unipolar depression. Acta Psychiatr Scand. 2013;127(s443):24-37. doi:10.1111/acps.12123.
56. Lebow J. Overview of psychotherapies. In: Skodol A, Schwenk TL, eds. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Consultado pela ultima vez em 5 Março 2024. Disponivel em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-psychotherapies
57. Kellner CH, Greenberg RM, Murrough JW, Bryson EO, Briggs MC, Pasculli RM. ECT in Treatment-Resistant Depression. 2012 Dec 1; doi:10.1176/appi.ajp.2012.1205064
58. Tohid H, Aleem D, Jackson C. Major Depression and Psoriasis: A Psychodermatological Phenomenon [published correction appears in Skin Pharmacol Physiol.

2016;29(5):280]. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29(4):220-230. doi:10.1159/000448122

59. Torales J, Echeverría C, Barrios I, et al. Psychodermatological mechanisms of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13827. doi:10.1111/dth.13827

60. Marek-Jozefowicz L, Czajkowski R, Borkowska A, et al. The Brain-Skin Axis in Psoriasis-Psychological, Psychiatric, Hormonal, and Dermatological Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):669. Published 2022 Jan 8. doi:10.3390/ijms23020669

61. Korman AM, Hill D, Alikhan A, Feldman SR. Impact and management of depression in psoriasis patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(2):147-152. doi:10.1517/14656566.2016.1128894

62. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1542-1551. doi:10.1038/jid.2013.508

63. Hedemann TL, Liu X, Kang CN, Husain MI. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. *Gen Hosp Psychiatry*. 2022;75:30-37. doi:10.1016/j.genhosppsych.2022.01.006

64. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology*. 2006;212(2):123-127. doi:10.1159/000090652

65. Tian Z, Huang Y, Yue T, et al. A Chinese cross-sectional study on depression and anxiety symptoms in patients with psoriasis vulgaris. *Psychol Health Med*. 2019;24(3):269-280. doi:10.1080/13548506.2018.1529323

66. Bell KA, Balogh EA, Feldman SR. An update on the impact of depression on the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(6):695-703. doi:10.1080/14656566.2020.1849141

67. Łakuta P, Marcinkiewicz K, Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. How does stigma affect people with psoriasis?. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(1):36-41. doi:10.5114/pdia.2016.62286

68. Zięciak T, Rzepa T, Król J, Żaba R. Stigmatization feelings and depression symptoms in psoriasis patients. Poczucie stygmatyzacji a objawy depresyjne u osób chorych na łuszczycę. *Psychiatr Pol*. 2017;51(6):1153-1163. doi:10.12740/PP/68848

69. Armstrong A, Jarvis S, Boehncke WH, et al. Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the Clear About Psoriasis

worldwide survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2200-2207. doi:10.1111/jdv.15065

70. World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016. ISBN 978-92-4-156518-9.

71. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:35. Published 2006 Jun 6. doi:10.1186/1477-7525-4-35

72. Van Voorhees AS, Fried R. Depression and quality of life in psoriasis. *Postgrad Med*. 2009;121(4):154-161. doi:10.3810/pgm.2009.07.2040

73. Łakuta P, Marcinkiewicz K, Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. The relationship between psoriasis and depression: A multiple mediation model. *Body Image*. 2016;19:126-132. doi:10.1016/j.bodyim.2016.08.004

74. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-186. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907c1b

75. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2009;39(3):413-423. doi:10.1017/S0033291708003723

76. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199-229. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.04.060

77. Najjar S, Pearlman DM, Devinsky O, Najjar A, Zagzag D. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence. *J Neuroinflammation*. 2013;10:142. Published 2013 Dec 1. doi:10.1186/1742-2094-10-142

78. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*. 2008;85(1):1-74. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.01.004

79. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56. doi:10.1038/nrn2297

80. Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, et al. Psoriasis, Depression, and Inflammatory Overlap: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):613-620. doi:10.1007/s40257-017-0279-8

81. Wang X, Li Y, Wu L, et al. Dysregulation of the gut-brain-skin axis and key overlapping inflammatory and immune mechanisms of psoriasis and depression. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111065. doi:10.1016/j.biopha.2020.111065

82. Sahi FM, Masood A, Danawar NA, Mekaiel A, Malik BH. Association Between Psoriasis and Depression: A Traditional Review. *Cureus*. 2020;12(8):e9708. Published 2020 Aug 13. doi:10.7759/cureus.9708

83. Kartha LB, Chandrashekar L, Rajappa M, Menon V, Thappa DM, Ananthanarayanan PH. Serum melatonin levels in psoriasis and associated depressive symptoms. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(6):e123-e125. doi:10.1515/cclm-2013-0957

84. Buhaș MC, Gavrilaș LI, Candrea R, et al. Gut Microbiota in Psoriasis. *Nutrients*. 2022;14(14):2970. Published 2022 Jul 20. doi:10.3390/nu14142970

85. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev Neurosci*. 2018;29(6):629-643. doi:10.1515/revneuro-2017-0072

86. Hrehorów E, Salomon J, Matusiak L, Reich A, Szepietowski JC. Patients with psoriasis feel stigmatized. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(1):67-72. doi:10.2340/00015555-1193

87. Moon HS, Mizara A, McBride SR. Psoriasis and psycho-dermatology. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013;3(2):117-130. doi:10.1007/s13555-013-0031-0

88. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol*. 2002;146(3):458-465. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04622.x

89. Fordham B, Griffiths CE, Bundy C. A pilot study examining mindfulness-based cognitive therapy in psoriasis. *Psychol Health Med*. 2015;20(1):121-127. doi:10.1080/13548506.2014.902483

90. Timis TL, Beni L, Mocan T, Florian IA, Orasan RI. Biologic Therapies Decrease Disease Severity and Improve Depression and Anxiety Symptoms in Psoriasis Patients. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1219. Published 2023 May 19. doi:10.3390/life13051219

91. Gelfand JM, Kimball AB, Mostow EN, et al. Patient-reported outcomes and health-care resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continuous versus interrupted treatment. *Value Health*. 2008;11(3):400-407. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00251.x

92. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):887-889. doi:10.1016/j.jaad.2005.06.053

93. Daudén E, Griffiths CE, Ortonne JP, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(12):1374-1382. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03321.x

94. Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:75. Published 2008 Oct 2. doi:10.1186/1477-7525-6-75

95. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):812-818. doi:10.1016/j.jaad.2009.07.022

96. Langley RG, Feldman SR, Han C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):457-465. doi:10.1016/j.jaad.2009.09.014

97. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010

