



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações oftalmológicas associadas à psoríase –
revisão sistemática da literatura

Thais Prado Teixeira

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Teixeira, Thais Prado

T364 Manifestações oftalmológicas associadas à psoríase - revisão sistemática da literatura / Thais Prado Teixeira. Salvador: TP Teixeira, 2015.

viii, 56 fls.

Professor orientador: Vitória Regina Pedreira de Almeida Rêgo.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Psoríase. 2. Artrite psoriásica. 3. Manifestações oftalmológicas. I. Rêgo, Vitória Regina Pedreira de Almeida. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 616.517



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações oftalmológicas associadas à psoríase – revisão sistemática da literatura

Thais Prado Teixeira

Professora orientadora: Vitória Regina Pedreira de Almeida Rêgo
Coorientadora: Maria de Fátima Paim de Oliveira

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Manifestações oftalmológicas associadas à psoríase – revisão sistemática da literatura*, de Thais Prado Teixeira.

Professora orientadora: Vitória Regina Pedreira de Almeida Rêgo
Coorientadora: Maria de Fátima Paim de Oliveira

COMISSÃO REVISORA:

- Vitória Regina Pedreira de Almeida Rêgo (Presidente, Professora orientadora), professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.
- Paulo Afonso Batista Santos, professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.
- Selma Alves Valente do Amaral Lopes, professora do Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.
- Juliana Dumêt Fernandes, professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.
- Diana Rodrigues Cerqueira, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

“A maior necessidade do mundo é a de homens — homens que não se comprem nem se vendam; homens que no íntimo da alma sejam verdadeiros e honestos[...]; homens, cuja consciência seja tão fiel ao dever como a bússola o é ao pólo; homens que permaneçam firmes pelo que é reto, ainda que caiam os céus.” (extraído do livro Educação, p.57, **Ellen G. White**)

Aos meus pais, **Manoel** e **Nilza**, pelo
carinho e apoio inesgotáveis

EQUIPE

- Thais Prado Teixeira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: prado.thais@ymail.com;
- Vitória Regina Pedreira de Almeida Rêgo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; e
- Maria de Fátima Paim de Oliveira, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

| |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

AGRADECIMENTOS

- ◆ À **Deus**, por conceder-me entendimento, animo e disposição para levar avante este trabalho;
- ◆ À minha professora orientadora, **Vitória Regina Pedreira de Almeida Rego**, por aceitar meu convite para me orientar e auxiliar nesta árdua jornada; pela paciência, orientações, sugestões e exemplo de profissional competente e dedicada;
- ◆ À professora **Maria de Fátima Paim de Oliveira**, minha coorientadora, por tão gentilmente aceitar coorientar e abraçar não apenas este trabalho, mas também a mim, com sugestões preciosas e empenho;
- ◆ Aos membros da comissão revisora desta monografia, os professores **Paulo Afonso Batista**, **Selma Lopes** e **Juliana Dumet**, pela disponibilidade e contribuições, com as quais cresci e amadureci;
- ◆ A todos os **Professores** que ao longo de minha jornada acadêmica tem orientado o meu processo de formação não apenas enquanto profissional, mas também enquanto sujeito ativo numa sociedade em constante modificação, voltada à ética profissional e humanização;
- ◆ A todos os **Pacientes Portadores de Psoríase**, cuja luta constante contra o preconceito e o tratamento reducionista me motivaram a buscar compreender melhor esta patologia e as suas manifestações, que vão muito além da pele.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE DE FLUXOGRAMA E QUADROS | 2 |
| I. RESUMO | 3 |
| II. INTRODUÇÃO | 4 |
| III. OBJETIVOS | 6 |
| IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 7 |
| IV.1. Psoríase: Aspectos gerais | 7 |
| IV.2. Manifestações sistêmicas associadas à psoríase | 10 |
| IV.2.1 Manifestações oftalmológicas associadas à psoríase | 11 |
| V. METODOLOGIA | 14 |
| VI. RESULTADOS | 17 |
| VI.1 Busca e seleção dos artigos | 17 |
| VI.2 Dados bibliométricos | 20 |
| VI.3 Manifestações oftalmológicas relacionadas à psoríase | 22 |
| VI.4 Manifestações oftalmológicas <i>versus</i> gravidade da psoríase | 26 |
| VI.5 Principais recomendações dos artigos revisados | 29 |
| VII. DISCUSSÃO | 30 |
| VIII. CONCLUSÕES | 35 |
| IX. ABSTRACT | 36 |
| X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 37 |
| XI. ANEXOS | 43 |
| ANEXO I: Artigos pré-selecionados (após a leitura dos resumos) | 43 |
| ANEXO II: Artigos excluídos após leitura do trabalho na íntegra | 46 |
| ANEXO III: Artigos selecionados em referências secundárias | 48 |

ÍNDICE DE FLUXOGRAMA E QUADROS

| | |
|--|-----------|
| <u>FLUXOGRAMA</u> | |
| FLUXOGRAMA 1. Pesquisa e seleção de artigos elegíveis para a revisão. | 19 |
| <u>QUADROS</u> | |
| QUADRO 1. Descritores utilizados para a pesquisa da literatura usando orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) | 15 |
| QUADRO 2. Resultados da pesquisa da literatura usando a base de dados PUBMED | 17 |
| QUADRO 3. Resultados da pesquisa da literatura usando a base de dados SciELO | 18 |
| QUADRO 4. Resultados da pesquisa da literatura usando a base de dados LILACS | 19 |
| QUADRO 5. Características gerais dos estudos selecionado | 20 |
| QUADRO 6. Critérios para avaliação da qualidade metodológica dos artigos | 21 |
| QUADRO 7. Acometimento ocular na psoríase | 23 |
| QUADRO 8. Manifestações Oftalmológicas <i>Versus</i> gravidade da psoríase | 29 |

I. RESUMO

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS ASSOCIADAS À PSORÍASE – REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA. Introdução: A psoríase é uma doença inflamatória, autoimune, que acomete pele e articulações, e que está relacionada a alterações genéticas. Apresenta um grande polimorfismo de expressão clínica. Dentre elas destaca-se a forma artropática, classificada no grupo das espondiloartropatias – cuja característica comum é a associação com manifestações oculares. **Objetivo geral:** Descrever e analisar artigos científicos que discutem a ocorrência de manifestações oftalmológicas associadas à psoríase ou artrite psoriásica. **Metodologia:** Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura, com busca nas bases de dados eletrônicas PUBMED, SciELO e LILACS. Foram incluídos estudos que tratavam das manifestações oftalmológicas em pacientes com psoríase, correlacionando-as à gravidade do quadro clínico/prognóstico da doença; que apresentaram texto completo em formato eletrônico; publicados em inglês, português ou espanhol; independente do ano de publicação, etnia, idade ou sexo da população estudada, tipo de psoríase e/ou manifestações oftalmológicas abordadas. **Resultados:** Foram incluídos 10 artigos. O sintoma oftalmológico com maior recorrência foi a ceratoconjuntivite seca; embora também tenham tido destaque a blefaroconjuntivite/blefarite, uveíte e alterações na barreira hemato-aquosa, campo visual e potencial evocado visual. No que diz respeito à associação entre manifestações oftalmológica e gravidade/pior prognóstico da psoríase, um artigo identificou maior envolvimento ocular na forma seborríase; redução do campo visual e aumento da sensibilidade da retina com a exacerbação da doença; e um demonstrou alteração da barreira hemato-aquosa em função da gravidade da psoríase. **Conclusões:** Demonstra-se associação entre psoríase e complicações oculares, sendo necessário uma abordagem interdisciplinar para estes pacientes, envolvendo também avaliação oftalmológica.

Palavras-Chaves: 1. Psoríase, 2. Artrite psoriásica, 3. Manifestações oftalmológicas.

II. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória da pele e articulações, de origem autoimune e etiologia desconhecida. Sabe-se, entretanto, que está relacionada a alterações genéticas e sua manifestação/exacerbação associa-se a interação com fatores ambientais e comportamentais – sendo, por isso, considerada multifatorial. Além disso, apresenta grande polimorfismo de expressão clínica¹ e caracteriza-se por apresentar curso crônico intermitente, com períodos de remissão que podem durar de 1 a 54 anos.²

Quanto à prevalência da psoríase, esta se apresenta como uma doença comum, podendo ser considerada a dermatose mais frequente no mundo, com uma distribuição global variando entre 0,2 a 4,8%. No continente europeu, ocorre numa média de 2% e nos Estados Unidos esta prevalência está em torno de 2,2 a 2,6%.^{3,4,5} E, em relação à América Latina, não existem estudos consistentes quanto a este aspecto.³ Apesar disso, estima-se que no Brasil 1% da população seja acometida.¹

O surgimento das lesões pode acontecer em qualquer idade, porém os maiores picos de prevalência ocorrem antes dos 30 anos de idade – considerada do tipo 1, e após os 50 anos de idade – psoríase tipo 2.^{6,7} Sendo que as primeiras manifestações tendem a ocorrer entre os 15 e 30 anos de vida; sem diferenças de distribuição quanto ao sexo, embora surja mais precocemente em mulheres.^{3,2}

Dentre as manifestações extracutâneas da psoríase, destaca-se a apresentação artropática da psoríase, também denominada pela reumatologia artrite psoriásica, uma vez que pode ser encontrada em 6 a 40% dos portadores de psoríase.^{1,2} Esta é uma inflamação crônica das articulações sinoviais (mãos e pés; e, mais raramente, tornozelos e joelhos), classificadas no grupo das espondiloartropatias. De modo geral, as lesões de pele costumam surgir antes da artrite em 75% dos casos.² Sendo que, o início simultâneo da doença cutâneo-articular ocorre em 10% dos pacientes, e a artrite precede as lesões de pele nos outros 15%.^{*2}

Uma característica comum presente no grupo das espondiloartropatias é a associação destas com manifestações oculares, que podem aparecer como uveítes e conjuntivites. Sendo que quando associadas à artrite psoriásica, as uveítes podem ser posteriores, de curso prolongado e bilaterais.⁸ Entretanto, apesar desta conhecida

* Antoni CE. Psoriatic arthritis: etiology and pathogenesis. In: Hochber MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weinsman MH. *Rheumatology*. 4 ed. Philadelphia: Elsevier, 2008 apud 2

relação, poucos estudos avaliaram as patologias oftalmológicas que acompanham a psoríase vulgar.¹

Um estudo realizado na Bahia por Oliveira et al.⁹, cujo propósito foi identificar as manifestações oftalmológicas em pacientes com psoríase, demonstrou que anormalidades oculares foram detectadas em 43 pacientes – de um número total de 50 participantes do estudo. Nesta pesquisa, a alteração mais frequentemente observada foi a disfunção da glândula de Meibomio (DGM), presente em 37 pacientes (74%). Atentando-se ao fato de que na população geral a prevalência de DMG, segundo este mesmo estudo, é de aproximadamente 3,5%, sugere-se que há uma predisposição maior para a ocorrência desta patologia neste pacientes. Este, porém, é o único trabalho realizado no Brasil que registra a prevalência de oftalmopatias em psoriásicos.¹

Sendo assim, considerando as informações supracitadas, especialmente a elevada prevalência da psoríase e artrite psoriásica, bem como a evidente associação destas com as manifestações oftalmológicas; propõe-se com este estudo revisar na literatura publicada em revistas científicas se há associação entre manifestações oftalmológicas, psoríase e/ou artrite psoriásica e pior prognóstico ou maior gravidade da doença. Espera-se com esta revisão agrupar a produção científica relacionada a esta temática, permitindo assim maior aprofundamento e sistematização do conhecimento.

Neste intento, levantou-se a seguinte questão norteadora: “Qual a associação entre manifestações oftalmológicas, psoríase e/ou artrite psoriásica e gravidade ou prognóstico da psoríase?”

III. OBJETIVOS

- **GERAL:** Descrever e analisar artigos científicos que discutem a ocorrência de manifestações oftalmológicas associadas à psoríase ou artrite psoriásica.
- **ESPECÍFICO:** Identificar com base na literatura se existe associação entre manifestações oftalmológicas e pior prognóstico ou maior gravidade da psoríase ou artrite psoriásica.

IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

IV.1 Psoríase: Aspectos gerais

A psoríase trata-se de uma inflamação crônica da pele que acarreta uma aceleração do ciclo germinativo epidérmico e o aumento das células em proliferação, com um acentuado encurtamento do tempo de renovação celular na região de lesões.¹⁰ Na epiderme normal a célula basal se divide uma vez a cada 13 dias e a maturação e destacamento de um novo queratinócito demora 26 dias. Diferentemente, o ciclo celular de um queratinócito na placa psoriática é encurtado para um dia e meio; e a maturação e fase de destacamento, para quatro dias. E mesmo na pele clinicamente normal do doente com psoríase verifica-se a proliferação aumentada da epiderme. Estas condições culminam em três alterações principais: diferenciação anormal e hiperproliferação de queratinócitos; associada à infiltração de componentes inflamatórios.⁶

A histopatologia da psoríase caracteriza-se inicialmente, na derme, por vasodilatação, com infiltrado perivascular alongamento das cristas epiteliais e afinamento da porção suprapilar, sendo que as papilas estão alargadas e edemaciadas. Na epiderme, observa-se infiltrado neutrofilico, denominado microabcessos de Munro – patognomônico de psoríase; paraqueratose; e desaparecimento da camada granulosa.¹⁰

A atividade inflamatória das placas de psoríase se inicia, em parte, pela ativação de linfócitos T, inicialmente TCD4⁺ na derme e, posteriormente TCD8⁺ na epiderme, mediante resposta Th1, com secreção de citocinas pró-inflamatórias, especialmente interleucinas 2 (IL-2) e interferon γ (IFN- γ). Queratinócitos ativado e células dendríticas produzem outras citocinas, especialmente, fator de necrose tumoral α (TNF- α), que ampliam os efeitos descritos.^{10,4} Também se observa infiltrado neutrofilico e mastócitos ativados.¹⁰

Clinicamente, a psoríase se manifesta por lesões cutâneas caracterizadas por placas eritemato-escamosas, bem delimitadas, ocasionalmente pruriginosas, em áreas de traumas constantes na pele – cotovelos, joelhos, região pré-tibial, couro cabeludo e região sacra. Em 50% a 80% dos casos, são identificadas alterações ungueais, especialmente onicólise e depressões cupuliformes. Outros padrões clínicos que a psoríase pode apresentar são psoríase invertida, cujas lesões estão localizadas em áreas intertrigitoras; seboríase, quando ocorre em áreas soborréicas; psoríase em gotas (gutata), caracterizada por pequenas pápulas eritemato-escamosas, predominante no

tronco e raiz dos membros; psoríase eritrodérmica, quando há o acometimento de mais de 90% da superfície corporal, de caráter subagudo ou crônico e comprometimento do estado geral; pustulosa, generalizada – caracterizada por pústulas estéreis, febre e acometimento do estado geral – ou palmoplantar.¹

Acredita-se que na gênese da psoríase estejam presentes fatores genéticos, imunológicos e ambientais interagem entre si até culminar nas manifestações clínicas cutâneas e articulares da doença psoriásica.² O principal gene identificado na psoríase se encontra no cromossomo 6p21 e foi denominado PSORS 1. Estudos recentes tem demonstrado um modo de herança multifatorial para esta patologia, implicando que diversos genes com fatores desencadeantes para a expressão da doença.¹⁰

Atualmente, admite-se a ocorrência de uma evidente agregação familiar, demonstrada em estudos populacionais que chegaram a reconhecer até 30% de doentes referindo algum parente afetado. Ainda neste sentido, tem-se que a concordância da psoríase em gêmeos monozigóticos é de 65 a 70%; e 15 a 20% em dizigóticos. A não ocorrência de 100% entre gêmeos monozigóticos indica a contribuição de fatores no surgimento da doença.¹⁰

Tal predisposição genética se dá pela presença de antígenos leucocitários humanos (HLA), tendo sido identificada associação com diversos deles: HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, HLA-Bw57, HLA-DR7 e HLA-Cw6 – sendo, no entanto, este último o mais importante. Em populações caucasianas, a presença do HLA-Cw6 confere um risco relativo de 13 vezes de se desenvolver psoríase, e em japoneses esse risco é de 25 vezes.² Tipos especiais de psoríase, como a artrite psoriásica, estão associadas ao HLA B27.¹⁰

Ainda considerando populações europeias, o tipo 1 da psoríase, normalmente relacionado a antecedentes familiares, apresenta relação com o antígeno de histocompatibilidade HLA-Cw6; e tende a apresentar uma evolução mais instável da doença. Porém, não há evidências de que tal aplicação seja válida para outros grupos asiáticos.³ Esta forma juvenil da psoríase também tem sido relacionada ao surgimento mais precoce das lesões e acometimento de maiores extensões do corpo, maior acometimento das unhas e alta incidência de psoríase gutata. Pacientes com desenvolvimento tardio (psoríase tipo 2) tem curso menos grave, mais estável e com maior incidência de psoríase palmoplantar pustulosa.^{11,12}

Quanto aos fatores ambientais implicados no desencadeamento ou exacerbação da psoríase, considera-se o trauma cutâneo – fenômeno isomórfico de Köebner (verificado em 38 – 76% dos pacientes); luz solar; infecções; uso de drogas (lítio, beta-bloqueadores, anti-inflamatórios não-hormonais); alcoolismo; tabagismo; distúrbios endócrinos e metabólicos (por exemplo, a obesidade); e estresse psicológico.^{10,2}

Para avaliar a gravidade das lesões de psoríase, geralmente se utiliza o PASI (Psoriasis Area and Severity Index – Índice de Área e Gravidade da Psoríase). Trata-se de um escore calculado com base nas características clínicas da doença em função das áreas corporais acometidas (cabeça, tronco, membros superiores e membros inferiores). São considerados em relação ao eritema, espessura, descamação das placas e à superfície da área corporal acometida. Para o eritema, a espessura e a descamação são atribuídos valores de 0 a 4 - de acordo com a intensidade (0- ausente, 1- leve, 2- moderado, 3- intenso, 4- muito intenso) e a superfície da área corporal acometida é expressa em porcentagem (de 1 a 100%), para o qual é dado um valor de 1 a 6. Dessa forma, o valor 1 significa menos de 10% da área acometida, o 2 de 10-29%, 3 de 30-49%, 4 de 50-69%, 5 de 70-89%, 6 de 90-100%. O valor para o qual se admite a psoríase como sendo grave apresenta algumas variações; sendo que para alguns autores o ponto de corte PASI \geq 18, enquanto outros sugerem PASI \geq 12.¹³

Por se manifestar na pele, observa-se que a psoríase é uma doença estigmatizante e que seus sintomas físicos são fonte de estresse e de piora da qualidade de vida e saúde do indivíduo – uma vez que 76% dos pacientes sentem descamação e prurido a todo tempo. Desta forma, embora a psoríase não afete a sobrevivência dos pacientes, compreende-se o que o impacto desta patologia na vida dos seus portadores tem se mostrado altamente relevante, uma vez que está relacionada à baixa produtividade e isolamento social. Sendo possível verificar depressão e ideação suicida em 5% destes pacientes. Além disso, a presença significativa de outras comorbidades também contribui para essa sensação de desconforto psicossocial e tendência ao isolamento.^{14,12,2}

Ante estas implicações diretas sobre a qualidade de vida do paciente portador de psoríase, tem se sugerido que a gravidade da doença seja estabelecido considerando-se, juntamente com o PASI, o DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida). Neste sentido, pacientes com um PASI $>$ 10 e um DLQI $>$ 15 já seriam elegíveis para o uso de

biológicos. Para alguns autores, no entanto, um DLQI > 10 - já sugeriria doença moderada/grave na chamada "regra dos dez" (PASI > 10 e DLQI > 10).¹³

IV.2 Manifestações sistêmicas associadas à psoríase

Inúmeras desordens extracutâneas associadas à psoríase têm contribuído cada vez mais para a compreensão de seu caráter inflamatório multissistêmico, com implicação em diversas comorbidades.¹⁵ Assim, embora se manifeste principalmente na pele, a psoríase apresenta efeitos patológicos sistêmicos. As comorbidades associadas à psoríase podem ser classificadas em: emergentes (síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, doença hepática gordurosa não-alcoolica e aterosclerose); associadas ao estilo de vida (tabagismo, etilismo e ansiedade); e aos tratamentos da doença (dislipidemias, nefrotoxicidade, hipertensão, hepatotoxicidade, melanoma); e clássicas (artrite psoriásica, uveíte, doença inflamatória intestinal crônica e distúrbios psicológicos e psiquiátricos).¹

A razão para a associação ainda não são bem estabelecidas. Porém, acredita-se que fatores que possam contribuir para a elevada ocorrência de comorbidades à psoríase sejam os efeitos decorrentes da inflamação crônica imuno-mediada, fatores relacionados ao estilo de vida e reações adversas à terapia sistêmica.¹⁶ Além disso, doenças sistêmicas vêm sendo apontadas como comorbidades associadas à psoríase por apresentarem uma interface inflamatória, principalmente devido à ação do TNF- α .¹⁷ Estas geralmente manifestam-se alguns anos após a expressão da psoríase e, frequentemente, são vistas em pacientes com formas mais graves da doença. Algumas dessas comorbidades apresentam em comum uma susceptibilidade num loci, como no caso da doença de Crohn onde há mutação do cromossomo 16q21; ou vários cromossomos, por exemplo, no HLA-B27, como ocorre na artrite.¹⁸

Dentre as formas clássicas de comorbidade em psoríase é a artrite psoriásica. Inicialmente foi considerada uma variante da artrite reumatóide, porém atualmente esta já é compreendida como uma entidade clínica independente da artrite reumatóide devido à soronegatividade para o fator reumatoide. Ela acomete igualmente homens e mulheres. Embora as estimativas sejam bem limitadas, na população geral, a desta forma de apresentação da psoríase é de aproximadamente 6 per 100000/ano; e a prevalência é cerca de 1 a 2 per 1000.¹⁹ E em pacientes com psoríase, sua prevalência pode variar entre 4 a 30%¹⁹ e 6 a 40%¹. A história de psoríase está presente em 70% dos pacientes com artrite.¹⁹

Embora tenha início após o surgimento das lesões de pele, a artrite pode ocorrer como manifestação inicial em aproximadamente 13 a 17% dos pacientes; e as lesões de pele em 15% dos acometidos pela artrite psoriásica e as lesões de pele não estão presentes. Destaca-se que não há relação bem estabelecida entre a gravidade da doença de pele e o envolvimento articular. As características da psoríase que têm sido fortemente associadas à artrite psoriásica são aquelas relacionadas à psoríase ungueal. Os *pittings* ungueais e onicólise ocorrem em cerca de 80 a 90% dos pacientes com artrite psoriásica em contraste com uma prevalência de 46% nos pacientes com psoríase não complicada pela artrite. Além disso, a gravidade do envolvimento das unhas tem sido correlacionadas à maior gravidade tanto da doença de pele quanto de articulações e são mais comuns naqueles com acometimento de articulações interfalângicas distais.¹⁹

Na artrite psoriásica observa-se presença de sinais inflamatórios, com edema, eritema e calor da articulação.¹² As principais manifestações clínicas dessa artropatia são a dor e rigidez articular; sendo que a rigidez articular matinal por um período de aproximadamente 30 minutos ocorre em cerca de metade dos pacientes. Esta rigidez se acentua com a imobilidade prolongada e tende ao alívio mediante a realização de atividade física. Os padrões clínicos mais graves da artrite psoriásica são aqueles onde há acometimento de articulações interfalângicas distal; oligoartrite de distribuição assimétrica; poliartrite simétrica; artrites mutilantes, caracterizadas por deformidades; espondiloartropatia, incluindo sacroilites e espondilites.¹⁹

IV.2.1 Manifestações oftalmológicas associadas à psoríase

As alterações oculares que ocorrem na psoríase podem decorrer por acometimento direto pela placa psoriática ou por processos auto-ímmunes associados à psoríase. Entretanto, a pálpebra e conjuntiva são sítios primários de comprometimento devido ao caráter principalmente epitelial da doença.²⁰

Sendo assim, sintomas como blefarite, conjuntivite, xerose, lesão corneana e uveíte podem ocorrer com elevada frequência em pacientes com psoríase. Normalmente, ocasionam desconforto, descamação ou formação de crostas nos cílios, edema de pálpebras; hiperemia ocular; alterações visuais; e placas psoriásicas sobre as pálpebras ou suas margens.¹⁶ O envolvimento oftalmológico é mais comum em homens e quase sempre é precedido pelos achados cutâneos. Ocorrendo com maior frequência durante períodos de exacerbação da doença.²⁰

O acometimento das pálpebras podem indicar formas mais graves de psoríase. Acometimento crônico pela blefarite pode levar a ectrópio, triquíase, madarose, perda de tecido palpebral e deficiência visual. E acredita-se que pacientes com psoríase estão fortemente propensos a apresentar disfunção da glândula de Meibomio, a qual é associada à blefarite posterior.²⁰

A conjuntivite crônica não-específica é a forma mais comum associada à psoríase e pode ocorrer com ou sem presença de lesões de pálpebras. Os sintomas incluem hiperemia, lacrimejamento e secreção amarelada. A lesão conjuntival tem sido descritas como placa vermelho-amareladas na conjuntiva palpebral ou como áreas de aparente xerose na conjuntiva bulbar.²⁰

O envolvimento da córnea na psoríase é raro e, quando ocorre, geralmente é associado a complicações do acometimento de pálpebras ou conjuntiva (como xerose ou triquíase). A forma mais comum de apresentação é a ceratite epitelial pontual.²⁰

A uveíte é a uma complicação ocular potencialmente grave que pode acometer paciente com psoríase. A uveíte anterior tem sido reportada a 7 a 20% dos pacientes. O envolvimento uveal tende a ser bilateral, prolongado e mais grave; e, especialmente particularmente a uveíte anterior, tem sido associada à psoríase artropática.²⁰

Além disso, oftalmopatias de origem inflamatórias ocorrem em inúmeras doenças reumáticas, sendo que as formas mais frequentemente associadas a poliartrites soronegativas para o fator reumatóide são as uveítes e conjuntivites.²¹ E ambas podem ocorrer na vigência de artrite psoriásica, assim como associadas a outros tipos de artrites crônicas, particularmente as espondiloartroses.¹⁹

Atualmente sabe-se que tanto a uveíte quanto a artrite psoriásica estão associadas à incidência aumentada do fenótipo HLA-B27 positivo. Entretanto, a uveíte é um evento raro em artrite psoriásica; ressalta-se, porém, que nas artrites reativas é bastante comum, ocorrendo em cerca de 30% dos casos. Nestes casos, a prevalência do HLA-B27 é de aproximadamente 85%.²⁰ A uveíte pode se apresentar insidiosamente, com redução progressiva da acuidade visual ou agudamente, associada a dor e hiperemia oculares.^{21,19}

Em estudo realizado por Lambert e Wright,²¹ os mesmos chegaram à conclusão que lesões inflamatórias dos olhos estavam frequentemente associadas à artrite

psoriásica. Observou-se com este estudo a presença de inflamação ocular em 31,2% dos indivíduos participantes da pesquisa; sendo que nestes, a lesão mais comum foi a conjuntivite (em 19,6%), seguida de irite (7,1%), ceratoconjuntivite seca (2,7%) e episclerite (1,8%).

A proporção de pacientes com psoríase e manifestações oculares não é muito conhecida. Sendo que estas devem ser investigadas quanto à presença de sintomas rotineiramente nas consultas dermatológicas; e alguns autores têm sugerido exames oftalmológicos de rotina a cada dois anos em pacientes com psoríase grave.¹⁶

V METODOLOGIA

V.1 Tipo do estudo

Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura.

V.2 Base de dados e termos para pesquisa

As informações foram obtidas a partir da busca de artigos nas bases de dados eletrônicas PUBMED, SciELO e LILACS.

Os termos de busca (descritores) empregados para o levantamento dos artigos selecionados foram: “*psoriasis*”, “*psoriatic arthritis*”, “*psoriatic arthropathy*”, “*arthropathic psoriasis*”, “*arthritic psoriasis*”, “*eye*”, “*eyes*”, “*ocular abnormalities*”, “*ocular alteration*”, “*ophthalmologic abnormality*”, “*ophthalmologic manifestation*”, “*ophthalmological manifestation*”, “*ocular inflammation*”, “*eye inflammation*”, “*eyes inflammation*”, “*conjunctivitis*”, “*ocular psoriasis*”, “*uveitis*”, “*blepharitis*”, “*dry eyes*”, “*cataracts*”, “*cornea*”, “*chorioretinal alterations*”, “*severity*”, “*prognosis*”, “*prognostic*”, “*worse prognosis*”, “*worse prognostic*”.

V.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos observacionais (transversais, caso-controle e coorte). Foram excluídos estudos do tipo revisão de literatura ou sistemática, cartas, editoriais e relatos de caso. Em relação à temática proposta, foram considerados apenas estudos que tratavam das manifestações oftalmológicas em pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, correlacionando-as à gravidade do quadro clínico/prognóstico da doença; que apresentaram texto completo em formato eletrônico; e publicados em inglês, português ou espanhol. Não houve restrições no que diz respeito ao ano de publicação; etnia, idade ou sexo da população estudada; tipo de psoríase e/ou manifestações oftalmológicas abordadas.

V.4 Método

Para a busca na base de dados foi realizada uma pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado). Os termos de busca foram lançados nas bases de dados inicialmente isolados e, posteriormente em combinação booleana (Quadro 1). Referências secundárias relevantes citadas nos

artigos, que contemplavam o objetivo do presente estudo, e que não foram obtidos na busca nas bases de dados também foram selecionadas para avaliação.

Os artigos selecionados ao final de cada busca tiveram seus títulos e resumos avaliados por dois revisores independentes (pesquisador e orientador científico). Posteriormente foi realizada uma interseção dos resultados de cada um, com o intuito de oferecer rigor a esta revisão sistemática.

| Quadro 1. Descritores utilizados para a pesquisa da literatura usando orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) | | |
|--|--|---|
| QUESTÃO: <i>Qual a associação entre manifestações oftalmológicas, psoríase e/ou artrite psoriásica e gravidade ou prognóstico da psoríase</i> | | |
| (P) PROBLEMA/PACIENTE/POPULAÇÃO | (P) PREDITOR (Tratamento/ Teste diagnóstico/ Fator de Risco, etc) | (R) RESULTADO (Desfecho, <i>Outcome</i>) |
| Pacientes com Diagnóstico de Psoríase ou Artrite Psoriásica | Manifestações Oftalmológicas | Pior Prognóstico ou Maior Gravidade da Doença |
| DESCRITORES | DESCRITORES | DESCRITORES |
| <i>“psoriasis”, “psoriatic arthritis”, “psoriatic arthropathy”, “arthropathic psoriasis”, “arthritic psoriasis”</i> | <i>“eye”, “eyes”, “ocular abnormalities”, “ocular alteration”, “ophthalmologic abnormality”, “ophthalmologic manifestation”, “ophthalmological manifestation”, “ocular inflammation”, “eye inflammation”, “eyes inflammation”, “conjunctivitis”, “ocular psoriasis”, “uveitis”, “blepharitis”, “dry eyes”, “cataracts”, “cornea”, “chorioretinal alteration”</i> | <i>“severity”, “prognosis”, “prognostic”, “worse prognosis”, “worse prognostic”</i> |

V.5 Análise dos resultados

As características dos artigos selecionados foram categorizadas segundo os seguintes itens: autoria; título; ano de publicação; impacto da revista onde foi publicado; desenho do estudo; número de pacientes (N); tipo (os) de psoríase considerada (as) no estudo; e objetivos. Outros dados analisados em cada artigo foram: manifestações oftalmológicas relacionadas à psoríase; se houve associação entre tais manifestações e pior prognóstico/gravidade da psoríase; se foi abordado alguma modalidade de tratamento da psoríase; e principais conclusões dos autores.

Os estudos observacionais foram avaliados segundo os critérios de STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*.²² Com base nestes critérios, foram estabelecidas três categorias para avaliação da qualidade metodológica de um artigo: A – quando o estudo preencher mais de 80% dos critérios estabelecidos no Strobe; B – quando 50%-80% dos critérios do Strobe forem preenchidos; C – quando menos de 50% dos critérios forem preenchidos.^{23,24,25}

Após análises dos artigos selecionados, segundo os critérios supracitados, haverá uma análise descritiva dos dados coletados. Não foram realizadas metanálises. A avaliação da elegibilidade e a análise da qualidade dos artigos foram realizadas por um único revisor independente.

VI. RESULTADOS

VI.1 Busca e seleção dos artigos

Para seleção dos artigos, procedeu-se primeiramente à organização dos termos por categorias “sinônimos da palavra psoríase”, “sinônimos do termo manifestações oftalmológicas” e termos que se referissem a “gravidade ou pior prognóstico”. As buscas dos artigos nas bases de dados PUBMED, SciELO e LILACS encontram-se abaixo detalhadas.

Para a busca no PUMED foram usados termos do MeSH *dabase* (*Medical Subject Headings*), onde o termo “*psoriasis*” está descrito como “uma doença inflamatória da pele comum, crônica, geneticamente determinada, caracterizada por manchas eritematosas, ressecadas e descamativas. As lesões têm predileção por unhas, couro cabeludo, genitália, face extensoras e região lombossacra. A epidermopiose acelerada é considerada fator fundamental na patogênese da psoríase”. E para o termo “*psoriatic arthritis*” é descrito que esta se trata de “um tipo de artrite inflamatória associada à psoríase, sempre envolvendo articulações axiais e interfalângianas distais. É caracterizada pela presença de espondiloartropatia associada ao HLA-B27 e à ausência do fator reumatóide”.

Como estratégia de busca nesta base de dados foram selecionados artigos que abordassem temas relacionados à psoríase, de maneira geral; termos que isoladamente abordassem temas relacionados a manifestações oftalmológicas e patologias oftalmológicas específicas; e termos que especificasse gravidade ou prognóstico. Considerou-se nesta fase de levantamento dos dados aqueles artigos em que os termos são citados em todos os campos do texto (*all fields*). Após a sintax dos artigos selecionados segundo cada termo, houve uma combinação destes, gerando uma seleção de 150 artigos (Quadro 2). Após a leitura dos títulos, foram selecionados 36 artigos para a leitura dos resumos.

| Quadro 2. Resultados da pesquisa da literatura usando a base de dados PUBMED | | | |
|--|----|--|-------------------|
| PASSOS DA PESQUISA | | SINTAX | NÚMERO DE ARTIGOS |
| 1. Seleciona artigos que se referem a Psoríase e artrite psoriásica (PROBLEMA) | #1 | ((((psoriasis) OR psoriatic arthritis) OR psoriatic arthropathy) OR arthropathic psoriasis) OR arthritic psoriasis | 39118 |

CONTINUA

| Quadro 2 [Continuação]. Resultados da pesquisa da literatura usando a base de dados PUBMED | | | |
|--|----|---|-------------------|
| PASSOS DA PESQUISA | | SINTAX | NÚMERO DE ARTIGOS |
| 2. Seleciona artigos que se referem a manifestações / alterações afotomológicas (PREDITOR) | #2 | (((((eye) OR eyes) OR ocular abnormalities) OR ocular alteration) OR ophthalmologic abnormality) OR ophthalmologic manifestation) OR ophthalmological manifestation) OR ocular inflammation) OR eye inflammation) OR eyes inflammation) OR conjunctivitis) OR ocular psoriasis) OR uveitis) OR blepharitis) OR dry eyes) OR cataracts) OR cornea) OR chorioretinal alteration | 598240 |
| 3. Seleciona artigos que tratem de gravidade ou pior prognóstico (RESULTADO) | #3 | ((((severity) OR prognosis) OR prognostic) OR worse prognosis) OR worse prognostic | 1666191 |
| 4. Combina os três itens do PPR | #4 | #1 AND #2 AND #3 | 150 |

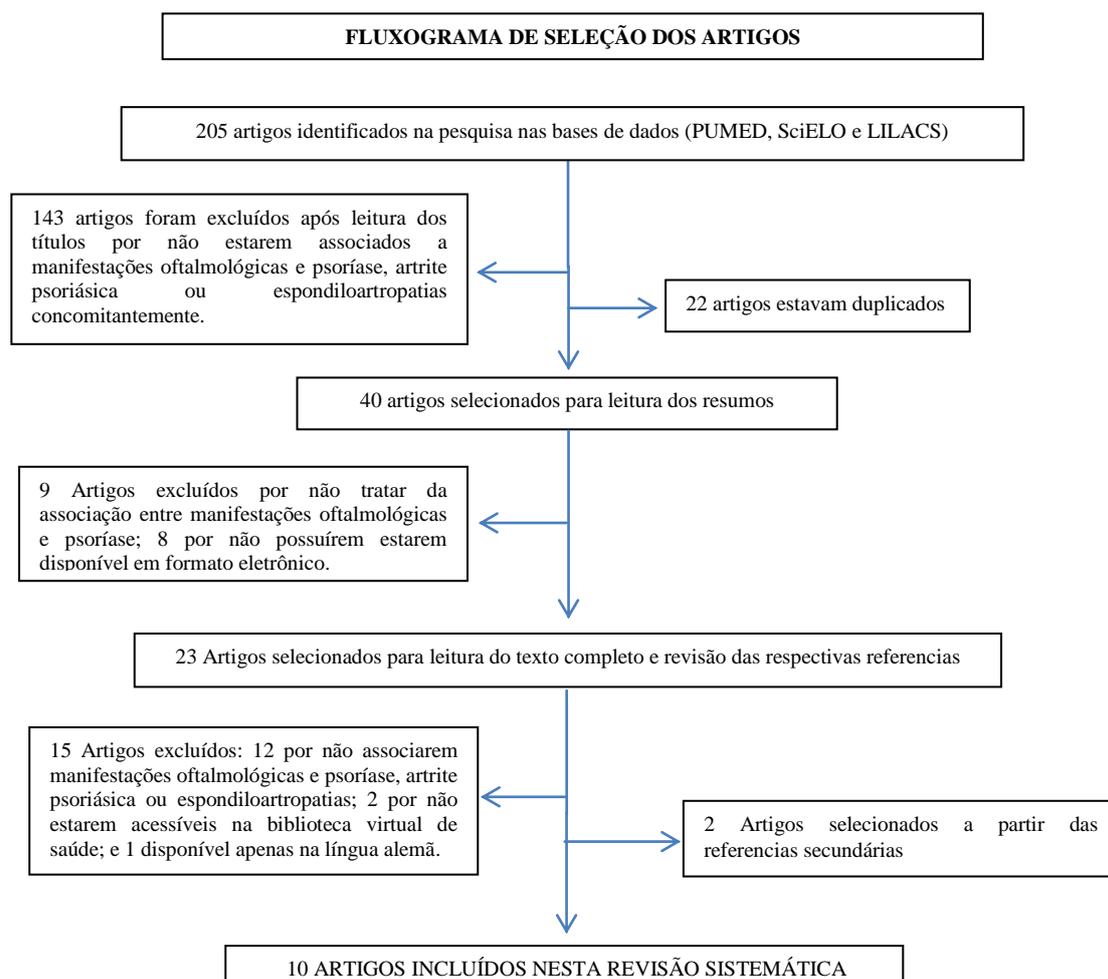
Na base de dados SciELO foram realizadas duas buscas – mediante o uso dos termos *psoriasis AND uveitis* (*psoriasis [Assunto] and uveitis [Assunto]*) e *psoriatic AND eye* (*psoriatic arthritis [Assunto] and eye [Assunto]*). A partir de tais descritores foram selecionados 4 artigos (Quadro 3). Destes, dois artigos foram selecionados para leitura de texto completo após avaliação do título. A busca através da associação dos termos “*severity* ou *prognostic* ou *prognosis*” não selecionou nenhum artigo.

| Quadro 3. Resultados da pesquisa da literatura usando a base de dados SciELO | | |
|--|---|-------------------|
| PASSOS DA PESQUISA | SINTAXE | NÚMERO DE ARTIGOS |
| 1. Termos de busca relacionando psoríase, olhos e gravidade | psoriatic arthritis [Todos os índices] AND eye [Todos os índices] | 1 |
| | Psoriasis [Todos os índices] AND uveitis [Todos os índices] | 3 |

Procedendo-se a busca na base de dados LILACS (Quadro 4) foram utilizados os seguintes termos: “*psoriasis AND eyes AND severity*”, com os quais foram selecionados 10 artigos; “*psoriatic arthritis AND uveitis AND severity*”, sendo selecionados 20 artigos; e “*psoriasis AND uveitis AND severity*”, onde surgiram 21 artigos. Deste total, foram selecionados 24 artigos após a leitura dos títulos. Porém, vinte e dois estavam duplicados (estavam presentes na base de dados PUBMED ou o mesmo artigo era identificado usando descritores distintos) – resultando apenas dois para leitura do texto completo.

| Quadro 4. Resultados da pesquisa da literatura usando a base de dados LILACS | | |
|--|---|-------------------|
| PASSOS DA PESQUISA | SINTAXE | NÚMERO DE ARTIGOS |
| 1. Termos de busca relacionando psoríase, olhos e gravidade | (tw:("psoriasis")) AND (tw:(eyes)) AND (tw:(severity)) | 10 |
| | (tw:(psoriatic arthritis)) AND (tw:(uveitis)) AND (tw:(severity)) | 20 |
| | (tw:(psoriasis)) AND (tw:(uveitis)) AND (tw:(severity)) | 21 |

Por fim, a leitura dos títulos permitiu a seleção de 40 artigos. Após a leitura dos resumos destes, foram selecionados 23 artigos para leitura dos textos completos. Foram excluídos os artigos que não contemplavam os critérios de inclusão e aqueles que estavam duplicados. Destes, quinze foram excluídos (doze por não contemplarem a temática proposta, dois por não estarem acessíveis na biblioteca virtual de saúde; e um não possuía publicação em língua inglesa, espanhola ou português). A busca nas referências secundárias permitiu a seleção de 2 artigos (Fluxograma 1).



FLUXOGRAMA 1: Pesquisa e seleção de artigos elegíveis para a revisão (Processo de pesquisa realizado no dia 15/05/2015)

VI.2 Dados bibliométricos

As principais características gerais dos artigos selecionados e suas características metodológicas encontram-se listadas nos quadros 5 e 6, respectivamente, em ordem cronológica.

| Quadro 5: Características gerais dos estudos selecionados | | | | | | | |
|---|---|-------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|--|
| Autoria | Título | Ano de Publicação | Impacto da revista | Desenho do estudo | N | Tipo (os) de psoríase | Objetivo |
| Okamoto F <i>et al.</i> ²⁶ | Factors associated with increased aqueous flare in psoriasis | 2001 | 1.795 | Caso-controle | 64 (30 casos e 34 controles) | vulgar, artropática e pustulosa | Avaliar o aumento dos níveis de humor aquoso (<i>aqueous flare</i>) em pacientes com psoríase que não apresentam sintomas oculares a fim de determinar quantitativamente a função da barreira hemato-aquosa |
| Grzybowski A <i>et al.</i> ²⁷ | Visual evoked potentials in patients with psoriasis vulgaris. Doc Ophthalmol | 2001 | 1.108 | Caso-controle | 60 (30 casos e 30 controles) | Psoríase vulgar | - Investigar a função do trato visual em pacientes com psoríase vulgar na forma ativa a partir do VEP - Investigar a dependência do VEP dos fatores clínicos da doença |
| Erbagci I <i>et al.</i> ²⁸ | Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris | 2003 | 0.95 | Estudo de Caso-controle | 61 (31 paciente e 30 controles) | Psoríase vulgar | Identificar a função do filme lacrimal e patologias oculares associadas à psoríase vulgar em pacientes que não receberam retinóides oral nem fototerapia |
| Perossini M <i>et al.</i> ²⁹ | Pattern VEP alterations in psoriatic patients may indicate a sub clinic optic neuritis | 2005 | 1.108 | Caso-controle | 99 (44 casos e 55 controles) | Não especificada | Detectar alterações funcionais do nervo optico em pacientes com psoríase através do padrão do potencial evocado visual (VEP) |
| Chandran SN <i>et al.</i> ³⁰ | Psoriasis and the eye: prevalence of eye disease in Singaporean asian patients with psoriasis | 2007 | 1.469 | Estudo de corte transversal | 100 | Psoríase vulgar (placas) | Determinar a relação entre anormalidades oculares (uveíte e catarata) e psoríase; e fatores relacionados ao paciente, como extensão da doença de pele, história familiar de psoríase, artropatia e modalidades de tratamento para a psoríase |
| Lima FBF <i>et al.</i> ³¹ | Prevalence of eye disease in Brazilian patients with psoriatic arthritis | 2012 | 1.422 | Transversal | 40 | Artrite Psoriásica | Relatar as manifestações oculares de pacientes com artrite psoriásica atendidos em um hospital universitário no Brasil. |
| Her Y <i>et al.</i> ³² | Dry eye and tear film functions in patients with psoriasis | 2013 | 1.795 | Caso-controle | 60 (30 casos e 30 controles) | Psoríase Vulgar | Investigar o sintoma de olho seco e outras manifestações oftalmológicas em pacientes com psoríase |
| Kilic B <i>et al.</i> ³³ | Ocular findings in patients with psoriasis | 2013 | 1.469 | Caso-controle | 200 (100 caso e 100 controles) | Psoríase em placa; Psoríase gutata; Psoríase eritrodérmica; psoríase invertida; psoríase pustulosa | Avaliar achados oculares em pacientes com psoríase |

CONTINUA

| Quadro 5 [Continuação]: Características gerais dos estudos selecionados | | | | | | | |
|---|---|-------------------|--------------------|--------------------------|---|---|--|
| Autoria | Título | Ano de Publicação | Impacto da revista | Desenho do estudo | N | Tipo (os) de psoríase | Objetivo |
| Campnati A <i>et al.</i> ³⁴ | Psoriasis beyond the skin surface: a pilot study on the ocular involvement | 2014 | 0.934 | Longitudinal Prospectivo | 64 (32 = grupo de estudo e 32 = grupo controle) | Psoríase em placa (vulgar); Seboríase; Psoríase Palmoplantar; Psoríase Gutata; Psoríase Pustulosa; Psoríase Invertida | Estudar o tipo/gravidade do envolvimento ocular em pacientes com psoríase moderada/grave; avaliar a relação entre a tipo/gravidade da psoríase e a taxa de envolvimento ocular; e estudar os efeitos da terapia imunossupressora sobre a progressão da doença, PCR e envolvimento ocular num período de 12 semanas |
| Demir HD <i>et al.</i> ³⁵ | Relationship between retinal sensitivity and disease activity in patients with psoriasis vulgaris | 2015 | 1.422 | Caso-controle | 80 (40 casos e 40 contro-les) | Psoríase vulgar | Examinar o campo visual de pacientes com psoríase, sem nenhuma patologia da retina e/ou nervo óptico com o objetivo de avaliar a sensibilidade da retina |

| Quadro 6: CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS* | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|---|---|---|--|---|---|---|--|
| | Oka-moto F <i>et al.</i> , 2001 ²⁶ | Grzy-bowski A <i>et al.</i> , 2001 ²⁷ | Erba-gci I <i>et al.</i> , 2003 ²⁸ | Peros-sini M <i>et al.</i> , 2005 ²⁹ | Chan-dran SN <i>et al.</i> , 2007 ³⁰ | Lima FBF <i>et al.</i> , 2012 ³¹ | Her Y <i>et al.</i> , 2013 ³² | Kilic, B <i>et al.</i> , 2013 ³³ | Cam-panati A <i>et al.</i> , 2014 ³⁴ | Demir HD <i>et al.</i> , 2015 ³⁵ | |
| Título (desenho do estudo) | N | N | N | N | S | S | N | N | S | N | |
| Resumo (Sinopse dos resultados) | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Contexto/Fundamentos | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Descreve os objetivos do estudo | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Apresenta o desenho do estudo | N | N | S | N | S | S | N | N | S | N | |
| Lugar de realização do estudo | N | N | N | N | S | S | S | N | S | N | |
| Período de recrutamento | S | N | N | N | S | S | S | N | S | N | |
| Período de Exposição | NS | N | NS | NS | NS | NS | NS | NS | S | NS | |
| Período de acompanhamento | S | N | N | N | S | S | S | N | S | N | |
| Período de Coleta dos dados | S | N | N | N | S | S | S | N | S | N | |
| Crítérios e métodos de inclusão | S | N | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Definição das variáveis | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Fontes de dados/Medidas | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Especificação dos Viés | S | N | S | S | S | N | N | N | N | S | |
| Explica como foi determinado o tamanho amostral definido | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | |
| Variáveis quantitativas | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Especificação dos métodos estatísticos | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Descreve o número de participante em cada fase | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | S | NS | |
| Apresenta dados descritivos | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Apresenta dados das variáveis | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Disponibiliza e categoriza os resultados principais | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Descreve outras análises realizadas | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Resumo dos dados chaves (principais resultados) | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Descreve as limitações do estudo | S | N | N | N | S | N | S | N | S | S | |
| Apresentação da interpretação global dos resultados | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |
| Discute a validade externa | N | N | S | N | S | S | S | S | S | S | |
| Especifica o tipo de financiamento | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | S | NR | |
| PONTUAÇÃO STROBE | 76% | 52% | 68% | 60% | 92% | 84% | 80% | 60% | 92,5% | 68% | |
| QUALIDADE DO ESTUDO | B | B | B | B | A | A | A | B | A | B | |

*Crítérios segundo o questionário STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)

Legenda: S = Sim; N = Não; NR = Não Relatado; NS = Não se aplica

Observa-se que em relação aos desenhos dos estudos, sete foram do tipo caso-controle, dois de corte transversal e um de corte longitudinal. Em relação ao tamanho das amostras, a maior delas foi composta por 200 participantes (sendo este um estudo caso-controle, com 100 pacientes e 100 controles), destaca-se também um estudo de corte transversal cuja amostra atingiu 100 participantes com psoríase vulgar; e o menor estudo apresentou uma amostra de 40 pacientes para um estudo transversal. Juntos, os 10 artigos somam um número total de 828 pacientes. Sendo que em 5 artigos a população do estudo foi composta apenas por indivíduos com psoríase vulgar (ou em placas); apenas um dedicou-se exclusivamente a abordar a psoríase artropática; e um dos estudos não especificou a tipo de apresentação da psoríase observada na população do estudo. Outras variantes que também foram citadas nos estudos foram seborriase, psoríase palmo-plantar, eritrodérmica, gutata, pustulosa e invertida.

Quanto ao ano de publicação, embora este não tenha sido critério de inclusão, observa-se que dentre os artigos selecionados as publicações se deram nos últimos 14 anos, sendo que 5 deles foram publicados nos últimos 5 anos.

No que diz respeito à qualidade metodológica dos estudos, mediante aplicação da escala STROBE, quatro deles possuem qualidade A (sendo 92,5% a maior pontuação observada) e seis, qualidade B (sendo 52% a menor pontuação dentre estes). Nenhum estudo foi considerado de qualidade C. Quanto às revistas onde os estudos foram publicados, o fator de impacto (FI) destas variou entre 0,934 (menor FI) e 1,795 (maior FI).

VI.3 Manifestações oftalmológicas relacionadas à psoríase

Os objetivos dos estudos foram concordantes a fim de realizar o levantamento das principais manifestações oftalmológicas (clínicas ou subclínicas) associadas à psoríase. Embora todos abordem aspectos referentes à associação destas manifestações com a gravidade da psoríase, buscando discernir se há relação direta entre ambos, apenas 3 deles apresentaram este enfoque explicitamente nos objetivos descritos.

O quadro 7 destaca as principais manifestações oftalmológicas que, de acordo com as publicações, foram observadas em pacientes com psoríase, correlacionando-as aos tipos estudados.

| QUADRO 7: Acometimento ocular na psoríase | | |
|---|---|---|
| | TIPO (OS) DE PSORÍASE | MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS RELACIONADAS À PSORÍASE |
| Okamoto F <i>et al.</i> , 2001 ²⁶ | Psoríase vulgar, artropática e pustulosa | Alteração da função da Barreira hemato-aquosa (demonstrada a partir da elevação estatisticamente significativa do <i>flare aquoso</i> em pacientes com psoríase quando comparados ao grupo controle ($p < 0,0001$)) |
| Grzybowski A <i>et al.</i> , 2001 ²⁷ | Psoríase vulgar | O VEP demonstrou menor amplitude e prolongamento no período de latência nos pacientes com psoríase quando comparados aos indivíduos saudáveis |
| Erbagci I <i>et al.</i> , 2003 ²⁸ | Psoríase vulgar | Nenhuma patologia ocular (32%); Somente Blefarconjuntivite (29%); Blefarconjuntivite com opacidade corneal não específica (13%); Blefarconjuntivite com catarata cortical (10%); Blefarconjuntivite com opacidade corneal não específica e catarata (6,5%); Blefarconjuntivite com dispersão do pigmento corneal (6,5%); Opacidade corneal não específica unilateral (3%) |
| Perossini M <i>et al.</i> , 2005 ²⁹ | Psoríase leve a moderada | O VEP foi alterado em 77,3% dos pacientes com psoríase. De maneira geral, 92% redução da amplitude (lesão axonal) e 53% aumento do tempo de latência (lesão na bainha de mielina) – entretanto, cabe ressaltar que ambas as alterações estavam presentes em 44%; 47% apresentaram apenas redução da amplitude; e 8,8%, apenas o aumento do tempo de latência. |
| Chandran SN <i>et al.</i> , 2007 ³⁰ | Psoríase vulgar (placas) | 67% dos pacientes apresentaram doença ocular: distúrbio pigmentar da retina (4%); retinal hole/tear (2%); aumento da relação escavação/disco (4%); ectrópio (2%); hemorragia em chama de vela (2%); drusen (2%); inclinação do disco (3%); uveíte (2%); retinopatia serosa central (1%); catarata (63%); síndrome da dispersão do pigmento (1%) |
| Lima FBF <i>et al.</i> , 2012 ³¹ | Artrite Psoriásica | Ceratite Puntata; Pinguécua; Blefarite; Pterígio; Catarata; Glaucoma; Uveíte; Anormalidade na microvascularura da retina; ceratoconjuntivite seca; síndrome do olho seco |
| Her Y <i>et al.</i> , 2013 ³² | Psoríase Vulgar | Sintomas de olho seco; instabilidade do filme lacrimal, com lesão da superfície ocular |
| Kilic, B <i>et al.</i> , 2013 ³³ | Psoríase em placa; psoríase gutata; psoríase eritrodérmica; psoríase invertida; psoríase pustulosa | Blefarite; conjuntivite; episclerite; envolvimento corneal (erosão epitelial puntiforme, vascularização, opacidade corneal ou filamentos); uveíte anterior; dispersão de pigmentos; catarata; edema macular cistóide |
| Campanati A <i>et al.</i> , 2014 ³⁴ | Psoríase em placa (vulgar); seborríase; psoríase palmo-plantar; psoríase gutata; psoríase pustulosa; psoríase invertida | Manifestações oculares em T0 (antes do início da terapia): Síndrome do Olho seco; hiperemia conjuntival; telangiectasias (em pacientes com seborríase) |
| Demir, HD <i>et al.</i> , 2015 ³⁵ | Psoríase vulgar (de gravidade moderada) | - Nenhum sujeito do estudo apresentou patologias no nervo óptico retina ou patologia ocular - Em relação ao campo visual, não foi detectado qualquer diferença estatisticamente significativa entre pacientes e controles |

O sintoma com maior recorrência na literatura é a ceratoconjuntivite seca (ou olho seco), também denominada xeroftalmia; tendo este sido relatado por cinco dos seis artigos analisado. Apenas Chandran *et al.*³⁰ não fizeram alusão ao mesmo. Cabe ressaltar que, embora Kilic *et al.*³³ não tenham destacado este sintoma entre as manifestações clínicas dos pacientes agrupados em seu estudo, o mesmo é referido mediante achado de alteração no teste BUT (*break-up time*, que avalia a estabilidade do filme lacrimal) – ao qual tem sido associado disfunção da glândula de Meibomio, por provável dano à superfície ocular, à semelhança do que ocorre com o fenômeno de Köebner. Assim, ocorreriam anormalidades na diferenciação celular, levando a mucosa conjuntival secretora normal a se diferenciar em um epitélio queratinizado não secretor. Como resultado, a película lacrimal torna-se instável, secundária a uma redução na camada de mucina do filme lacrimal.^{29,32} Outra possibilidade seria uma obstrução desta glândula ou do ducto lacrimal, resultante do aumento do *turnover* celular.³⁴

Segundo Her *et al.*³² a ocorrência do sintoma “olho seco” foi maior em pacientes com psoríase ($p = 0,030$); para estes, o valor do BUT foi menor ($p = 0,001$) – fato

também demonstrado por Lima *et al.*²⁸ ($p < 0,0001$), Campanati *et al.*³¹ ($p = 0,001$); Kilic *et al.*³³ ($p = 0,001$) e Erbagci *et al.*³⁴ ($p < 0,001$). Her *et al.*³² ainda demonstraram alterações nas células epiteliais e caliciformes dos paciente com psoríase ($p < 0,001$). Her *et al.*³² procederam ainda com a aplicação do *Dry-Eye Questionnaire* (DEQ), que visa identificar por via subjetiva a presença de sintomas relacionados à xerofthalmia. Neste caso, o escore total para o DEQ foi mais elevado para os pacientes em relação ao grupo controle, demonstrando associação estatisticamente significativa ($p = 0,01$).

Ao estudarem sobre os achados oculares em pacientes com psoríase, Kilic *et al.*³³ encontraram valores reduzidos também para o Teste de Schirmer-I ($p = 0,001$). Este mede principalmente secreções lacrimais aquosas. Quando apresenta valor inferior ao de referencia, acredita-se que a secreção de lágrima foi afetada pela presença de psoríase.³²

A blefaroconjuntivite/blefarite também apresentou elevada recorrência dentre os achados elencados nos artigos, podendo algumas vezes associada à hiperemia.³⁴ Segundo Kilic *et al.*³³ a blefarite seria o achado mais associado à psoríase, com uma associação estatisticamente significativa entre elas (blefarite $p = 0,002$ e conjuntivite $p = 0,009$).

O estudo realizado por Okamoto *et al.*²⁶ verificou a alteração da função da Barreira hemato-aquosa nos pacientes com psoríase (do tipos vulgar, artropática e pustulosa), através da verificação de mudanças no *aqueous flare*. Este demonstrou elevação estatisticamente significativa em pacientes com psoríase, quando comparados ao grupo controle ($p < 0,0001$).

Também foram estudadas possíveis alterações no nervo óptico.^{35,30,29,27} Demir *et al.*³⁵ avaliaram sensibilidade da retina e o campo visual de pacientes portadores de psoríase vulgar. Para tal, indivíduos saudáveis e doentes foram submetidos à aplicação de dois testes utilizados na prática clínica a fim de se detectar precocemente o glaucoma – *standard achromatic perimetry* e *short wavelength automated perimetry* (SAP e SWAP, respectivamente). Nenhum participante do estudo apresentou patologia no nervo óptico e/ou retina; e quanto ao campo visual não foram observadas diferenças significantes em ambos os grupos.

Ressalta-se que no estudo conduzido por Lima *et al.*³¹ o glaucoma primário foi um dos achados clínicos presentes nos pacientes portadores de psoríase (10%) em uma

média acima dos valores presentes na população geral (0,8% a 3,0%). Entretanto, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa em relação à média dos valores da pressão intraocular (verificada através de tonômetro) entre os grupos de paciente e controle – porém, os autores ressaltam que esses pacientes estavam em tratamento para o glaucoma (com maleato de timolol 0,5% ou tartarato de brimonidina 0,2%). Não foram detectados sinais de glaucoma secundário à uveíte ou ao uso de esteroides.

Chandran *et al.*³⁰ também observaram alterações no nervo óptico de pacientes com psoríase (4% apresentou aumento da razão escavação/disco). Sendo que 2% apresentou disco óptico e campo visual compatível com neuropatia óptica glaucomatosa e um paciente apresentou alterações de campo visual com pressão intraocular normal. No entanto, os autores concluíram que tais proporções são compatíveis com a prevalência estimada para a população adulta geral em Sinagapura (local de realização do estudo).

Perossini *et al.*²⁹ e Grzybowski *et al.*²⁷ objetivaram analisar o potencial evocado visual (VEP) dos pacientes com psoríase, comparando-os a grupos controles, visando detectar alterações funcionais no nervo óptico destes pacientes. No estudo conduzido por Perossini *et al.*²⁹ o VEP foi alterado em 77,3% dos pacientes com psoríase. Para estes, 92% apresentou redução da amplitude, o que pode estar relacionado a lesão axonal; e 53%, aumento do tempo de latência, evidenciando uma possível lesão na bainha de mielina. Entretanto, cabe ressaltar que ambas as alterações estavam presentes em 44%; 47% apresentaram apenas redução da amplitude; e 8,8%, apenas o aumento do tempo de latência.

Segundo os autores supracitados, a média dos valores da amplitude do VEP demonstrou uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) para o grupo de pacientes com psoríase e indivíduos saudáveis, com uma divergência maior quando aplicada altas frequências ($p < 0,036$) e para a faixa etária 11-20 anos. E o teste T aplicado para os valores de amplitude do VEP do grupo normal e do grupo de psoríase, para cada frequência e faixa etária, mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Já a comparação dos valores do tempo de latência não foram estatisticamente significativa para os dois grupos. Para estes autores, os valores de VEP alterados nos pacientes com psoríase pode ser devido aos elevados níveis séricos de TNF- α e outras substâncias neurotóxicas (proteína catiônica de eosinófilos, IgG, IL-1B, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-12). Uma vez que a célula nervosa possui a mesma origem embriológica que os

queratinócitos, esta também pode ser sensível a tais substâncias. Ou seja, o que pode ocorrer nestes pacientes é uma neurite óptica desencadeada por toxicidade autoimune.²⁹

Os resultados do estudo dirigido por Grzybowski *et al.*²⁷ corroboram os achados de Perossini *et al.*²⁹ Este estudo teve como objetivo foi investigar a função do trato visual em pacientes com psoríase vulgar na forma ativa a partir do VEP, bem como verificar a dependência entre os parâmetros investigados e os fatores clínicos da doença. Os autores verificaram que o VEP demonstrou menor amplitude e prolongamento no período de latência nos pacientes com psoríase quando comparados aos indivíduos saudáveis ($p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente). Eles ainda sugerem que a lentificação na transmissão através das fibras no nervo óptico pode estar relacionada à desmielinização, lesões vasculares e presença de neuromediadores e citocinas inflamatórias no sangue periférico.

VI.4 Manifestações oftalmológicas versus gravidade da psoríase

No que diz respeito à associação entre manifestações oftalmológica e gravidade/pior prognóstico da psoríase, conforme esboçado no quadro 8, os artigos publicados por Her *et al.*,³² Kilic *et al.*,³³ Lima *et al.*,³¹ Chandran *et al.*,³⁰ Perossini *et al.*,²⁹ Erbagci *et al.*²⁸ e Grzybowski *et al.*²⁷ identificaram que não há correlação entre o PASI (ou outras características clínicas da psoríase) e as manifestações oftalmológicas observadas. Porém, os estudos conduzidos por Demir *et al.*,³⁵ Campanati *et al.*³⁴ e Okamoto *et al.*²⁶ encontraram associação entre condições clínicas de maior gravidade e alterações oftalmológicas nos pacientes com psoríase.

Embora não tenham detectado alterações significativas no campo visual de pacientes com psoríase quando comparados a indivíduos saudáveis, Demir *et al.*³³ encontraram correlações significantes entre o PASI e as alterações no campo visual dos pacientes com psoríase. Neste estudo, foi notada uma correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre o PASI e o desvio médio do SAP e SWAP; e entre o PASI e o desvio padrão corrigido e o desvio médio do SWAP. Ante os dados, os autores concluíram que a sensibilidade da retina parece diminuir quando a psoríase está exacerbada e que podem existir alterações localizadas no campo visual de pacientes com psoríase durante os períodos de exacerbação da doença.

Campanati *et al.*³⁴ ressaltaram que para os pacientes com seboríase esta relação foi positiva. Segundo os autores, estes pacientes apresentam maior envolvimento ocular

que aqueles com outras formas de psoríase: telangiectasias ($p < 0,0253$), teste de Schirmer-I anormal ($p < 0,0016$), Jones anormal ($p < 0,0081$) e BUT anormal ($p < 0,0001$). Além disso, para pacientes com seborríase há uma relação estatisticamente significativa entre o PASI e os testes Schirmer I ($p < 0,0426$); PASI e Teste de Jones ($p < 0,0033$) e o PASI e o BUT ($p < 0,0047$). Ressaltam ainda que o envolvimento ocular em pacientes com seborríase pode ser progressivo, com o avanço da doença sistêmica.

Ao tratar sobre o envolvimento ocular no contexto da psoríase, Campanati *et al.*³⁴ traçaram um estudo longitudinal prospectivo onde os participantes do estudo foram avaliados ao início da pesquisa (T0) e em um segundo momento, 12 semanas após tratamento (T12). Em T0, os pacientes com psoríase apresentavam valores significativamente mais elevados para os testes de Schirmer I, Jones e BUT ($p < 0,001$); nestes a hiperemia conjuntival também foi mais frequente ($p < 0,01$). Não sendo, porém, encontrada nenhuma correlação entre PASI, testes Schirmer I, Jones e BUT (exceto para os pacientes com seborríase, conforme relatado anteriormente). Após terapia sistêmica imunossupressora (T12) houve uma melhora significativa nos índices de gravidade e parâmetros inflamatórios dos pacientes com psoríase: Redução nos valores do PASI ($p < 0,0317$), PGA ($p < 0,0001$), DLQI ($p < 0,0001$) e PCR ($p < 0,0006$); bem como um incremento na função da glândula lacrimal, com um aumento significativo no valor do teste BUT dos pacientes com psoríase ($p < 0,047$).

Em relação a alterações na barreira hemato-aquosa, Okamoto *et al.*²⁶ concluíram que o principal fator associado à elevação da *aqueous flare* foi a gravidade da psoríase. Ao comparar pacientes com diferentes manifestações clínicas da psoríase (psoríase vulgar, artropática e pustulosa), os autores observaram que aqueles com idade > 40 anos e PASI > 10 apresentaram maior elevação no *aqueous flare* ($p < 0,01$ para ambos). Porém, não foram detectadas diferenças significantes entre pacientes com diagnóstico de psoríase vulgar, artropática e pustulosa.

Uma limitação destacada pelos autores no estudo supracitado seria o pequeno número da amostra, dificultando a análise entre os diferentes tipos de psoríase. Já no quesito idade, os autores também sugerem que as alterações encontradas podem não estar diretamente relacionada à psoríase, uma vez que elevação no *aqueous flare* também tem sido detectados em olhos normais com o avanço da idade.²⁶

Em seu estudo, Erbagci *et al.*²⁸ observaram a presença de patologias do segmento anterior em 21 pacientes com psoríase vulgar, com PASI = $11,5 \pm 7,06$

(67,74%) ($p=0,00009$). Nesta amostra, porém, não foi detectada uveíte nem proliferação de células na câmara anterior ou restrição dos músculos oculares. E a frequência de patologias oculares não diferiram em termos de qualquer uma das 4 variáveis pesquisadas no estudo (idade do paciente, sexo, escore do PASI e duração da doença). Para evitar confundimento, foram considerados critérios de exclusão ingestão prévia ou atual de retinóides; ou fototerapia (PUVA, *narrow band* ou UVB). Mesmo pacientes que não utilizaram retinóides tópicos ou fizeram fototerapia apresentam risco aumentado para comprometimento do segmento ocular anterior. Ou seja, fatores etiológicos primários da psoríase podem contribuir para patologias do segmento ocular anterior. Os achados sugerem que o envolvimento ocular precoce pode ocorrer com psoríase vulgar moderada.

Ao estudar a prevalência de doenças oculares em uma população de 100 indivíduos em Singapura, Chandran *et al.*³⁰ concluíram que não houve evidência de associação entre presença de uveíte e história familiar de psoríase, artropatia ou modalidades de tratamento individual. Entretanto, foi demonstrada uma relação estatisticamente significativa entre a extensão da doença de pele e a presença de uveíte;

bem como a presença de catarata em pacientes jovens. Além disso, 20% dos pacientes com alterações oftalmológicas apresentavam mais de um tipo de anormalidade. Ao estudarem a prevalência de manifestações oculares especificamente em pacientes com artrite psoriásica, Lima *et al.*³¹ concluíram que estes pacientes geralmente apresentam mais inflamações oculares. Quanto à ocorrência de uveítes, esta não foi significativa no grupo de pacientes com artrite psoriásica, considerada forma grave de manifestação da psoríase.

Kilic *et al.*³³ detectaram a presença de alterações oftalmológicas em 58% dos pacientes com psoríase e 25% dos controles. No entanto, não foi demonstrada relação entre o envolvimento articular e achado oculares; e concluiu-se que não houve relação significativa entre os achados oculares e de gênero, idade, tempo de evolução da psoríase, valor PASI, presença de lesões de psoríase nas pálpebras, envolvimento das unhas e presença de artrite psoriásica em pacientes com psoríase. Em relação à presença de comprometimento ungueal e de achados oculares, estes não foram estatisticamente significantes. Assim como não foi possível estudar a relação estatística entre o tipo de psoríase e as manifestações oculares. Porém, o total de sujeitos com um ou mais

achados oculares no grupo dos pacientes com psoríase foi de 58, enquanto que no grupo controle foi de 25; sendo esta uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

| QUADRO 8: Manifestações Oftalmológicas Versus gravidade da psoríase | |
|--|---|
| ARTIGO | ASSOCIAÇÃO ENTRE MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS E PIOR PROGNÓSTICO/GRAVIDADE DA PSORÍASE |
| Okamoto F et al., 2001 ²⁶ | Dentre os fatores estudados (idade, sexo, tipo de psoríase, duração de doença, tratamento com ciclosporina e gravidade – PASI), o PASI > 10 é o que mais se relaciona à elevação dos níveis de humor aquoso |
| Grzybowski A et al., 2001 ²⁷ | Não foi demonstrada relação entre alteração do VEP e as características clínicas da doença (dentre elas, o PASI) |
| Erbagci I et al., 2003 ²⁸ | Não foi demonstrada associação entre gravidade da psoríase e a presença de manifestações oftalmológicas [comprometimento oftalmológico em pacientes com PASI \geq 10 = 13 (72,2%); e com PASI \leq 10 = 8 (61,5%) ($p=0,287$)] |
| Perossini M et al., 2005 ²⁹ | Não foi demonstrada relação direta entre gravidade e alterações no VEP |
| Chandran SN et al., 2007 ³⁰ | Os autores sugerem que a presença de lesões de pele de maior gravidade pode ser um importante fator de risco independente para o desenvolvimento de uveíte |
| Lima FBF et al., 2012 ³¹ | - Houve mais testes positivos para ceratoconjuntivite seca e síndrome do olho seco em pacientes com artrite psoriásica que no grupo controle ($p < 0,05$) - A maioria dos pacientes com ceratoconjuntivite seca apresentavam oligoartrite e/ou doença poliarticular - A maioria estava em uso de metotrexate para controle da doença |
| Kilic B et al., 2013 ³² | Não houve relação estatisticamente significativa entre gravidade da psoríase (valor do PASI) e os achados oculares |
| Her Y et al., 2013 ³³ | Não foi demonstrada associação entre a ocorrência de manifestações oftalmológicas e pior prognóstico/gravidade da psoríase |
| Campanati A et al., 2014 ³⁴ | - Não foi encontrada nenhuma correlação entre maior gravidade da psoríase e o grau de envolvimento ocular - Entretanto, há maior envolvimento oftalmológico em pacientes com Seborríse e associação entre maior gravidade e a síndrome do olho seco (pacientes com seborríse demonstraram-se mais sensíveis a alterações na superfície ocular) |
| Demir, HD et al., 2015 ³⁵ | - A sensibilidade da retina parece diminuir quando a psoríase está exacerbada - Períodos de exacerbção da doença podem estar relacionados a alterações localizadas no campo visual |

VI. 5 Principais recomendações dos artigos revisados

De acordo com Perossini *et al.*²⁹ e Grzybowski *et al.*²⁷ o monitoramento eletrofisiológico estaria indicado como um teste de rotina na avaliação dos pacientes com psoríase a fim de se detectar casos de neurite óptica subclínica. Okamoto *et al.*²⁶ concluem que a quebra na barreira hemato-aquosa pode existir mesmo em pacientes com psoríase sem sintomas oculares, o que justificaria acompanhamento oftalmológico com medidas periódicas dos níveis de humor aquoso e observação da gravidade das lesões de pele, podendo exercer um importante papel na detecção precoce da uveíte anterior. Enquanto que Demir *et al.*³³ sugerem que pacientes com psoríase devem ser submetidos a exames oftalmológicos regulares para analisar as suas funções da retina e identificar o potencial envolvimento ocular (avaliação do campo visual).

De maneira geral, os demais autores também sugeriram que pacientes com diagnóstico de psoríase devem ter acompanhamento regular com médico oftalmologista para detecção precoce de patologias oculares subclínicas. E ressaltaram a necessidade de orientação para a realização de cuidados diários com as pálpebras, a fim de se evitar microtraumas.

VII. DISCUSSÃO

A partir desta revisão sistemática, observa-se o contexto atual para a temática. Também ressalta-se a boa qualidade metodológica dos artigos, segundo os critérios STROBE e o fato de apenas dois artigos terem sido publicados em revistas com FI menor que 1. Porém, o pequeno número amostral nos estudos selecionados implica em questionar a validade externa dos resultados obtidos. Segundo D-Hainaut³⁶, a amplitude das conclusões de um estudo estatístico limitam-se pela qualidade do processo de amostragem, de modo que se a amostra for representativa de uma população bem definida, as conclusões extraídas podem ser aplicadas a toda população.

Em relação às principais manifestações oftalmológicas em pacientes portadores de psoríase, aquelas citadas com maior frequência foram a ceratoconjuntivite seca, blefarconjuntivite/blefarite e uveíte. Estes dados são coerentes com revisões não-sistemáticas da literatura.^{37,38} Em sua revisão não-sistemática da literatura acerca das manifestações oculares da psoríase, Au *et al.*³⁷ encontraram que achados oculares mais comuns em pacientes com psoríase são conjuntivite, olhos secos, episclerite e uveíte, todos os quais podem preceder alterações articulares. Sendo a uveíte vista em 7% a 25% dos pacientes com artrite psoriática; podendo esta se manifestar pela presença de hiperemia conjuntival, fotofobia, dor, edema da pálpebra, alterações visuais.

Entretanto, embora haja uma associação entre psoríase, especialmente as formas artropática e psoríase pustulosa, e doença inflamatória intraocular, com destaque para a uveíte, poucos são os estudos voltados a estudar as patologias oftalmológicas que acompanham a psoríase vulgar.³⁸ Em relação às espondiloartropatias, o estudarem a relação destas com as doenças inflamatórias da pele, olhos e intestinos, Brophy *et al.*³⁹ concluíram que pacientes com psoríase teve um elevado prevalência de irite.

No que diz respeito à blefarite, este é um termo genérico para a inflamação da pálpebra; mas, geralmente, refere-se a diferentes tipos de inflamação envolvendo pele, cílios e glândulas de Meibomio.⁴⁰ Segundo Bowman *et al.*,⁴¹ a blefarite é uma condição clínica muito comum e que acompanha outras patológicas oculares, entre elas a ceratoconjuntivite seca, caracterizada por alteração no filme lacrimal.

A hipersecreção da glândula pode ocorrer associada com dermatite seborreica (Disfunção seborreica da glândula de Meibomio).⁴⁰ Esta forma é determinada por uma inflamação primária da glândula de Meibomio – que parece estar relacionada à

disfunção generalizada das glândulas sebáceas, que pode ser encontrada em associação com dermatite seborreica, sendo por isso um achado frequente nesta população a ceratoconjuntivite.⁴²

Já a disfunção obstrutiva desta glândula está fortemente associada com algumas doenças de pele, caracterizando-se por obstrução e dilatação ductal, com metaplasia escamosa, queratinização anormal.⁴⁰ Pacientes com blefarite de origem seborreica tendem a ter sintomas prolongados, até mesmo crônicos, e estes ainda podem ter alterações nas pálpebras e conjuntivas.⁴¹ Tais condições convergem a fim de corroborar o achado de maior gravidade destes sintomas nos pacientes com diagnóstico de seborríase.

A síndrome do olho seco é caracterizada como uma deficiência da quantidade ou qualidade das lágrimas, instabilidade do filme lacrimal e dano à superfície ocular. Alguns sintomas desta síndrome podem ser irritação ocular, secura, fadiga e distúrbios visuais. E está associado a um impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos, uma vez que pode afetar atividades comuns da vida diária, como leitura e condução de veículos.⁴³

Segundo Fonseca *et al.*,⁴⁴ a inflamação da superfície ocular pode ser tanto causa como consequência do olho seco. A disfunção das glândulas lacrimais altera a composição da lágrima, levando a um estado de hiperosmolaridade e estimulando a produção de mediadores inflamatórios, que por sua vez levam à disfunção das glândulas secretórias. O processo inflamatório pode também ser desencadeado por estresse irritativo crônico, a exemplo do que ocorre nas doenças sistêmicas autoimunes.

Quando consequente à deficiência de produção lacrimal, o olho seco é resulta da diminuição da secreção e do volume lacrimal, secundária à destruição ou disfunção dos ácinos glandulares. Isso leva à hiperosmolaridade da lágrima e, conseqüentemente, das células epiteliais da superfície ocular. Já quando relacionada à infiltração ou inflamação da glândula lacrimal, mediadores inflamatórios ganham a lágrima e se espalham pela superfície ocular.⁴⁴

Não se sabe ao certo se as alterações na superfície ocular são causadas por ação direta dos autoantígenos ou secundárias aos agentes inflamatórios presentes na lágrima. As alterações patológicas na composição da lágrima resultam de disfunção da unidade funcional lacrimal (sistema integrado que inclui as glândulas lacrimais, a superfície

ocular – córnea, conjuntiva e glândula de meibômio, as pálpebras e os nervos sensoriais e motores que as integram).⁴⁴

Embora a uveíte tenha sido citada apenas por três estudos dentre os artigos selecionados na presente revisão sistemática,^{33,31,30} sabe-se que esta patologia oftalmológica é a que melhor tem sido relacionada à psoríase devido a associação destas com o gene HLA-B27.³⁰ De maneira geral, a uveíte caracteriza-se por um processo de inflamação intraocular, que se manifesta por sintomas associados ao trato uveal e pode ser resultante de várias causas. Este termo pode ser utilizado para definir um processo inflamatório da íris, coróide e corpo ciliar. Conforme as estruturas afetadas, seriam termos sinônimos irite, coroidite e ciclite, respectivamente.⁴⁵ Com base na localização anatômica, a uveíte pode ser classificada em anterior, quando a inflamação acomete a câmara anterior (íris e corpo ciliar ou ambos); presença de leucócitos no humor vítreo, uveíte intermediária (corpo ciliar, coróide e retina); e evidência de inflamação coriorretinal, uveíte posterior (coróide).^{45,46} Dentre as uveítes, as anteriores tem sido amplamente relacionadas às espondiloartropatias (dentre elas psoríase artropática), devido à presença do gene HLA-B27.⁴⁶

Em um estudo realizado por Henriques *et al.*,⁴⁷ cujo objetivo foi determinar prospectivamente a frequência e incidência das manifestações sistêmicas em uma população com uveíte anterior relacionada com o HLA-B27 positivo, foi identificado que dos pacientes com uveíte anterior, 60% dos pacientes desenvolveram alguma forma de espondiloartropatias soronegativas (2% delas foi psoríase artropática).

Tendo em vista tais considerações, os achados de Okamoto *et al.*²⁶ correlaciona-se diretamente à possível manifestação precoce/subclínica de patologias no segmento uveal anterior, pois demonstra alterações na barreira hemtao-aquosa de pacientes portadores de psoríase, mediante a elevação do *aqueous flare*. Segundo Nguyen e Kùchle⁴⁷, o estudo clínico do *aqueous flare* (determinado pela concentração de proteína no humor aquoso) pode ser empregado a fim de se verificar a ocorrência de patologias e alteração subclínicas do segmento ocular anterior, bem como processos inflamatórios intraoculares – o aumento da concentração de proteínas na câmara anterior seria indicativo de uma quebra na barreira hemato-aquosa.

Nos pacientes com uveíte anterior associada a doenças articulares, dentre elas a psoríase, sinéquias anteriores periféricas e posteriores, catarata e glaucoma podem ser

complicações comuns seguidas a acessos inflamatórios graves, recidivantes ou mal controlados.⁴⁹

Em relação ao glaucoma, além de ser uma complicação comumente relacionada à uveíte anterior,^{49,30} o estudo de Demir *et al.*³⁵ (2005) sugere, mediante a aplicação de testes como o SAP e SWAP, que quadros de psoríase que apresentam maior gravidade/exacerbação dos sintomas clínicos podem estar relacionados à perda do campo visual. Isto corrobora o achado descrito por Lima *et al.*,³¹ onde foi observado a ocorrência de pacientes com psoríase com campo visual glaucomatoso acima da média da população adulta geral em seu estudo.

O SAP tem sido o padrão-ouro para o diagnóstico e detecção precoce do glaucoma. Porém, o SAP não é seletivo para a célula ganglionar da retina e mostra-se alterado apenas quando já existe uma perda aproximadamente 30% das células nervosas. Enquanto que o SWAP é um método alternativo complementar, que é específico para a célula ganglionar da retina e, portanto, com maior sensibilidade.⁵⁰

O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica progressiva, com alterações no disco óptico e camada de fibras nervosas da retina, que desencadeiam alterações significativas no campo visual. E caracteriza-se por ser assintomática nos estágios iniciais e de evolução insidiosa.⁵¹

A elevação transitória da pressão intraocular nos pacientes com uveíte é comum na prática clínica, conseqüente a alterações estruturais, que podem ocasionar glaucoma secundário. O mecanismo envolvido neste processo está relacionado à ruptura do processo ciliar e da barreira hemato-aquosa, o que permite às proteínas plasmáticas e células inflamatórias (neutrófilos e células T) o acesso à câmara anterior, ocasionado um aumento da resistência ao fluxo de saída.⁵² Tais alterações se devem ao depósito de células inflamatórias e fibrina na malha trabecular, com alteração na arquitetura trabecular – glaucoma secundário de ângulo aberto.⁵³ Além disso, distúrbios mecânicos, como sinéquias anteriores periféricas podem causar mudanças estruturais nas vias de drenagem do humor aquoso – glaucoma secundário de ângulo fechado.^{53,52}

Considerando o componente inflamatório associado ao glaucoma no contexto da uveíte, o intenso processo inflamatório sistêmico presente durante os períodos de exacerbação da psoríase poderia estar relacionado às alterações no nervo óptico evidenciado pelo SAP e SWAP nestes pacientes mesmo em ausência de uveíte; além do

acometimento ocular e palpebral que pode ocorrer em alguns pacientes, ocasionando sinéquias. Situação similar ocorre em pacientes com diagnóstico de dermatite atópica, onde há inflamação da superfície ocular e pálpebras, conforme demonstrado por Takakuwa *et al.*⁵⁴ Ao realizar um estudo com 45 pacientes (62 olhos) com diagnóstico de dermatite atópica, estes autores identificaram que 50 olhos apresentaram elevação da pressão intraocular; e elevação dos níveis de citocinas inflamatórias (IL-8 e CCL2) foram observadas em amostras do humor aquoso obtidas de pacientes com diagnóstico de glaucoma comparado com pacientes com catarata senil.

Por fim, destacam-se as alterações demonstradas no VEP dos pacientes com psoríase. O Potencial Evocado Visual (PEV) permite avaliar a função e integridade das estruturas corticais e subcorticais da via visual; e sua principal indicação visa o diagnóstico de enfermidades que produzam lesões desmielinizantes no nervo óptico.⁵⁵ A neurite óptica é uma doença neurológica imuno-mediada que tem sido relacionada à psoríase, assim como a outras doenças de caráter autoimune - tendo sido identificado um anticorpo específico para estes pacientes (anticorpo aquaporina-4).^{56,57}

Guclu *et al.*⁵⁸ realizaram um estudo cujo objetivo foi estabelecer relação entre o estado inflamatório sistêmico e a neurite óptica. Para tal, eles utilizaram marcadores de inflamação sistêmica, dentre eles a razão neutrófilo/linfócito (N/L). Segundo Sen *et al.*⁵⁹, este é um marcador inflamatório significativamente elevado em pacientes com psoríase. No estudo de Guclu *et al.*⁵⁸, a razão N/L foi significativamente elevada nos períodos de exacerbação da neurite óptica. Assim, ante estes dados, pode-se inferir que a psoríase, por ser um estado inflamatório sistêmico, pode estar relacionada à ocorrência de neurite óptica.

Embora haja uma preocupação atual em compreender e divulgar o comprometimento oftalmológico na psoríase (tanto na sua forma cutânea quanto artropática), são poucos os estudos que correlacionam as formas e gravidade da psoríase com os achados oculares. Na presente revisão sistemática, não foi possível estabelecer relação entre pior prognóstico ou maior gravidade da psoríase ou artrite psoriásica com tais manifestações, devido à pequena quantidade de artigos que trataram desta relação.

VIII. CONCLUSÕES

1. Há uma relação entre psoríase e manifestações oftalmológicas; sendo as mais frequentes ceratoconjuntivite seca, blefarconjuntivite/blefarite, uveíte e alterações na barreira hemato-aquosa, campo visual e potencial evocado visual.

2. Apenas 3 artigos observaram correlação entre gravidade da psoríase e manifestações oftalmológicas. Sendo que um deles identificou maior envolvimento ocular, com caráter progressivo de acordo com as manifestações sistêmicas para a forma seborríase; um identificou redução do campo visual e aumento da sensibilidade da retina com a exacerbação da doença; e um demonstrou alteração da barreira hemato-aquosa com elevação do *aqueous flare* em função da gravidade da psoríase, independente do tipo avaliado.

3. Poucos são os estudos que abordam as manifestações oftalmológicas da psoríase em correlação com suas formas e gravidade.

4. É necessário que se mantenha uma abordagem interdisciplinar para os pacientes com estes pacientes, de maneira a contemplar também o acompanhamento oftalmológico.

5. A partir desta revisão sistemática, sugere-se que é possível a prevenção e identificação precoce de complicações oftalmológicas em pacientes portadores de psoríase através de uma abordagem profissional interdisciplinar (visando não apenas a atenção dermatológica, mas também oftalmológica).

IX. ABSTRACT

OPHTHALMIC MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH PSORIASIS OR PSORIATIC ARTHRITIS – SYSTEMATIC REVIEW. **Background:** Psoriasis is an inflammatory and autoimmune disease that affects the skin, the joints and is related to genetic alterations. It features a large polymorphism of clinical expressions. Among them stands out the arthropathic kind, classified in the group of spondyloarthropathies - whose common characteristic is the association with ocular manifestations. **Objective:** To describe and analyze scientific articles that discuss the occurrence of ophthalmic manifestations associated with psoriasis or psoriatic arthritis. **Methodology:** Through a systematic review of scientific literature where data was searched from PubMed, SciELO and LILACS. Articles included are those dealing with ophthalmic manifestations in patients with psoriasis, correlating them to clinical status severity and prognosis; also they are available in full text in electronic format, published in English, Portuguese or Spanish. The year of publication, ethnicity, age, sex of the studied population, type of psoriasis and addressed ophthalmologic manifestations were not considered. **Results:** Ten articles were included. The most recurrent eye symptom is keratoconjunctivitis sicca, although blepharoconjunctivitis, blepharitis, uveitis and changes in the blood-aqueous barrier, visual field and evoked potential field are also highlighted. Regarding the association between severity of ocular manifestations and worse prognosis of psoriasis, an article identified greater ocular involvement in seborrheic shape; reduction of visual field and increased retinal sensitivity exacerbation of the disease. One article demonstrates alteration of the blood-aqueous barrier depending on the severity of psoriasis. **Conclusions:** There is an association between psoriasis and ocular complications. It requires an interdisciplinary approach to treat the patients involved, including ophthalmic evaluation.

Key words: 1. Psoriasis; 2. psoriatic arthritis; 3. Ophthalmic manifestations

X. REFERENCIAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia [Internet]. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 [Acessado em 05 jan 2014]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/textecc/traducao/dermatologia/files/outros/Consenso_Psoríase_2012.pdf>.
2. Ruiz DG, Azevedo MNL de, Santos OL da R. Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase? Rev Bras Reumatol [Internet]. 2012 jul/ago [Acessado em: 08 set 2014]; 52(4):623–38. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042012000400012&script=sci_arttext>.
3. Chouela EN. Epidemiología y genética de la psoriasis. Dermatol Argent [Internet]. 2011 [Acessado em: 08 set 2014];17(3):236–9. Disponível em: <<http://dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/523/414>>.
4. Duarte AA, Chehin FB. Psoríase moderada a grave tratada com infliximabe em 53 pacientes: perfil dos pacientes, eficácia e efeitos adversos. An Bras Dermatol [Internet]. 2011 [Acessado em 05 jan 2014]; 86(2):257-63. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n2/v86n2a08.pdf>>.
5. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. J Invest Dermatol [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 fev [Acessado em: 08 set 2014];133(2):377–85. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.339>>.
6. Arruda, LHF; Campbell, GAM, Takahashi, MDF. Psoríase. Educação médica continuada. An bras Dermatol [Internet]. 2011 mar-abr [Acessado em 05 jan 2014];76(2):141-67. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=344210&indexSearch=ID>>.
7. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol [Internet]. 2007 Nov-Dec [Acessado em: 08 set 2014];25(6):535-46. PubMed; PMID:18021890
8. Skare TL, Silva TO, Pastro PC. Uvéite das espondiloartropatias: Prevalência e relação com doença articular. Arq Bras Oftalmol [Internet]. 2007 sept/oct [Acessado em: 08 set 2014];70(4):827–30. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27492007000500018&script=sci_arttext>.
9. Paim de Olivera, MF, Rocha, BO; Boeira, VL; Fraga, NA, Follador, I; Rêgo, VR; Chagas Oliveira, RD. Ophthalmic manifestations in psoriatic patients in a Brazilian referral center. In: 3rd World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012, Stockholm. Abstracts of the 3rd World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012. New York - USA: Springer Healthcare, 2012, v2, p S24-S25.
10. Sampaio SAP, Rivitti E. Dermatologia, 3. Ed. Rev ampl. São Paulo: Artes Médicas; 2007.
11. Langley RGB; Krueger GG; Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis [Internet]. 2005 mar [Acessado em: 08 set 2014]; 64 (Suppl 2):ii18-ii23. PubMed; PMID: 15708928.

12. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc 2006 Sep-Oct [Acessado em: 08 set 2014];24(5):438-47. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X06000988>>
13. Faria JRC, Aarão AR, Jimenez LMZ, Silva OH, Avelleira JCR. Importância da variação do PASI realizado por diversos observadores. *An. Bras. Dermatol* [Internet]. 2010 set/out [Acessado em: 08 set 2014]; 85(5):625-29. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962010000500005&script=sci_arttext>.
14. Martins GA, Arruda L; Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An bras Dermatol* [Internet]. 2004 set/out [Acessado em 05 jan 2014]; 79(5):521-535. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n5/en_v79n5a02.pdf>.
15. Korman N, Duffin KC, Ofori AO. Comorbid disease in psoriasis. Literature review current through. Uptodate [Homepage na internet] 2014 Aug [Acessado em: 08 set 2014]. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/comorbid-disease-in-psoriasis?source=machineLearning&search=psoriasis&selectedTitle=6~150§ionRank=6&anchor=H46164243#H46164243>>.
16. Feldman SR, Dellavalle RP, Duffin KC, Ofori AO. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. Literature review current through. Uptodate [Homepage na internet] 2014 aug [Acesso em: 08 set 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis?source=see_link>.
17. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2008 [Acesso em: 08 set 2014];19(1):5-21. PubMed;PMID: 18273720.
18. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc 2007 Nov-Dec [Acessado em: 08 set 2014]; 25(6):529-34. PubMed; PMID:18021889
19. Gladman DD, Ritchlin C, Sieper J, Romain PL. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. Literature review current through. Uptodate [Homepage na internet] 2014 Aug [Acessado em: 08 set 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriatic-arthritis?source=see_link>.
20. Rehal B, Modjtahedi BS, Morse LS, Schwab IR, Maibach HI. Ocular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc; 2011[Acessado em: 08 set 2014];65(6):1202–12. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.10.032>>.
21. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1976 Aug [Acessado em: 08 set 2014];35(4):354–6. PubMed;PMID: 970993
22. Vandembroucke JP, Von Elm E, AltmanDG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Epidemiology* [Internet]. 2007 nov [Acessado em: 08 mar 2015]; 18(6): 805-35. PubMed; PMID: 18049195.

23. Mataratzis PS, Accioly E, Padilha PC. Micronutrient deficiency in children and adolescents with sickle cell anemia: a systematic review. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2010 [Acessado em: 08 mar 2015];32(3):247-56. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842010000300012&script=sci_arttext>.
24. Stocco JG, Crozeta K, Taminato M, Danski MT, Meier MJ. Evaluation of the mortality of neonates and children related to the use of central venous catheters: a systematic review. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2012 [Acesso em: 08 mar 2015];25(1):90-5. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002012000100016>.
25. Moreira RS, Magalhães LC, Alves CRL. Efeito do nascimento prematuro no desenvolvimento motor, comportamento e desempenho de crianças em idade escolar: revisão sistemática. *J. Pediatr* [Internet]. Elsevier Inc 2014 Mar.-Apr [Acesso em: 08 mar 2015]; 90(2):119-134. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.05.010>>.
26. Okamoto F, Umabayasi Y, Ohtsuka F, Hommura S. Factors associated with increased aqueous flare in psoriasis. *Jpn J Ophthalmol* [Internet]. 2001 Mar-Apr [Acesso em: 08 mar 2015];45(2):172-6. PubMed;PMID: 11313050.
27. Grzybowski A, Grzybowski G, Druzdz A, Zaba R. Visual evoked potentials in patients with psoriasis vulgaris. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 2001 [Acessado em 21 jun 2015];103(3):187-94. PubMed; PMID: 11824655.
28. Erbagci I, Erbagci Z, Gungor K, Bekir N. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris [Internet]. *Acta Med Okayama*. 2003 Dec [Acesso em: 08 mar 2015];57(6):299-303. PubMed PMID: 14726967.
29. Perossini M, Turio E, Perossini T, Romagnoli M, Benedetti S, Cei G, et al. Pattern VEP alterations in psoriatic patients may indicate a sub clinic optic neuritis. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 2005 [Acessado em 21 jun 2015];110(2-3):203-7. PubMed; PMID: 16328928.
30. Chandran NS, Greaves M, Gao F, Lim L, Cheng BCL. Psoriasis and the eye: Prevalence of eye disease in Singaporean Asian patients with psoriasis. *J Dermatol* [Internet]. 2007 dec [Acesso em: 23 set 2014];34(12):805-10. PubMed; PMID: 18078405.
31. Lima FBF De, Abalem MF, Ruiz DG, Gomes BD a F, Azevedo MNL De, Moraes H V, et al. Prevalence of eye disease in Brazilian patients with psoriatic arthritis. *Clinics* [Internet]. 2012 [Acessado em: 23 set 2014];67(3):249-53. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322012000300008>.
32. Her Y, Lim JW, Han SH. Dry eye and tear film functions in patients with psoriasis. *Jpn J Ophthalmol* [Internet]. 2013 jul [Acessado em: 23 set 2014];57(4):341-6. PubMed; PMID: 23525680.
33. Kilic B, Dogan U, Parlak AH, Goksugur N, Polat M, Serin D, et al. Ocular findings in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* [Internet]. 2013 May [Acessado em: 23 set 2014];52(5):554-9. PubMed; PMID: 23330957.

34. Campanati A, Neri P, Giuliadori K, Arapi I, Carbonari G, Borioni E, et al. Psoriasis beyond the skin surface: a pilot study on the ocular involvement. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2015 Jun [Acessado em: 23 set 2014];35(3):331–40. PubMed; PMID: 24799345.
35. Demir HD, Kalkan G, Kurt S, Güneş A, Sezer E, Erkorkmaz Ü. Relationship between retinal sensitivity and disease activity in patients with psoriasis vulgaris. *Clinics* [Internet]. 2015 [Acessado em 21 jun 2015];70(1):14–7. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322015000100014&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.
36. D-Hainaut L. *Conceitos e Métodos da Estatística. Uma variável a uma dimensão*. 2a ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1997.
37. Au SC, Yaniv S; Gottlieb, AB. Psoriatic eye manifestations. *Psoriasis fórum* [Internet] 2011[Acessado em: 08 mar 2015];17(3).Disponível em: <http://www.psoriasis.org/files/pdfs/forum/Psoriatic-Eye-Manifestations-Forum_Fall_11_WEB.pdf>.
38. Fraga NADA, Oliveira MDFP De, Follador I, Rocha BDO, Rêgo VR. Psoriasis and uveitis: a literature review. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2012 nov/dez [Acessado em: 23 set 2014];87(6):877–83. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962012000600009&script=sci_arttext>.
39. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: Genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol*. 2001;28(12):2667–73.
40. Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol* [Internet]. Canadian Ophthalmological Society; 2008 [Acesso em: 08 mar 2015];43(2):170–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3129/i08-016>
41. Bowman RW, Dougherty JM, McCulley JP. Chronic blepharitis and dry eyes. *Spring* [Internet]. *International Ophthalmology Clinic*; 1987 [Acessado em: 08 mar 2015];27(1): 27-35. Disponível em: <http://journals.lww.com/international-ophthalmology/Citation/1987/02710/Chronic_Blepharitis_And_Dry_Eyes_.5.aspx>.
42. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of Chronic Blepharitis. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc 1982 oct [Acessado em: 08 mar 2015]; 89(10):1173–1180. Disponível em: doi:10.1016/S0161-6420(82)34669-2.
43. Miljanović B, Dana R, Sullivan D a., Schaumberg D a. Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2007 mar [Acessado em 08 mar 2015];143(3):409–15. PubMed; PMID: 17317388.
44. Fonseca EC, Arruda GV, Rocha, EM. Olho seco: etiopatogenia e tratamento. *Arq. Bras. Oftalmol* [Internet]. 2010 [Acessado em 21 jun 2015];73(2), 197-203. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27492010000200021&script=sci_arttext>.
45. Rosenbaum JT, Trobe J, Romain PL. Uveitis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. Literature review current through. *Uptodate* [Homepage na internet]. 2014

Aug [Acessado em: 08 set 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/uveitis-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=see_link&anchor=H5#H5>.

46. Dimantas MAP, Lowder C, Muccioli C. Uveítes anteriores associadas a doenças sistêmicas. *Arq Bras Oftalmol* [Internet] 2003 Jan [Acessado em 21 jun 2015];66:235-8. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abo/v66n2/15481.pdf>>.

47. Henriques JFS, Cardoso J, Crespo J, Verrísimo J, Proença R. Manifestações clínicas sistêmicas em doente com uveíte anterior relacionada com HLA-B27. *Oftalmologia* [Internet] 2010 out-dez [Acessado em: 08 set 2014];34:537-45. Disponível em: <http://www.spofthalmologia.pt/wp-content/uploads/2010/10/revista_spo_n4_2010_Edicao_Completa.pdf#page=43>.

48. Nguyen NX, Küchle M. Aqueous flare and cells in eyes with retinal vein occlusion--correlation with retinal fluorescein angiographic findings. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1993 may [Acessado em 20 jun 2015];77(5):280-3. PubMed; PMID: 8318463.

49. Cunningham-Jr ET, Crawford B. Trato uveal e esclera. In: Riordan-EVA, P; Whitcher, JP. *Oftalmologia geral de Vaughan & Asbury*. 17. ed. Porto Alegre, RS: AMGH Ed., 2011. p. 142-57

50. Havvas I, Papaconstantinou D, Moschos MM, Theodossiadis PG, Andreanos V, Ekatomatis P, et al. Comparison of SWAP and SAP on the point of glaucoma conversion. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2013 [Acessado em 21 jun 2015];7:1805-10. PubMed; PMID: 24092960.

51. Martins SC, Mendes MH, Guedes RAP, Guedes VMP, Chaoubah A. Nível de conhecimento sobre glaucoma primário de ângulo aberto entre os estudantes de medicina. *Rev Bras Oftalmol* [Internet]. 2014 [Acesso em 21 jun 2015]; 73 (5): 302-7. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbof/v73n5/0034-7280-rbof-73-05-0302.pdf>>.

52. Shimizu A, Maruyama K, Yokoyama Y, Tsuda S, Ryu M, Nakazawa T. Characteristics of uveitic glaucoma and evaluation of its surgical treatment. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2014 [Acesso em 21 jun 2015];8:2383-9. PubMed; PMID: 25473265.

53. Sociedade brasileira de glaucoma [Internet]. 1º Consenso de glaucoma secundário da SBG 2014 - Glaucoma secundário à uveíte, p80-2 [Acessado em: 21 jun 2015]. Disponível em: <<http://www.sbglaucoma.com.br/pdf/AL86ConsensoLivroInterativo-03.pdf>>.

54. Takakuwa K, Hamanaka T, Mori K, Chin S, Shinmei Y, Funaki T, Ebihara N, Ono K, Murakami A, Matsuda A Atopic Glaucoma: Clinical and Pathophysiological Analysis. *J Glaucoma* [Internet]. 2014 Nov [Acessado em: 21 jun 2015];20. PubMed; PMID: 25415644

55. Felgueira RM, Guilhoto LMFF. Estudo Normativo do Potencial Evocado Visual por Padrão Reverso. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* [Internet] 2005 [Acessado em 21 jun 2015.];11(4):171-75. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jecn/v11n4/a04v11n4.pdf>>.

56. Yang H, Qiu W, Zhao X, Xiao W, Lin S, Luo Y, Lu L. The Correlation between Aquaporin-4 Antibody and the Visual Function of Patients with Demyelinating Optic Neuritis at Onset. *J Ophthalmol* [Internet]. Hindawi Publishing Corporation 2015 may [Acessado em: 21 jun 2015]; 2015(2015). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/672931>.
57. Iyer A, Elson L, Appleton R, Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity* [Internet]. 2014 May [Acessado em: 21 jun 2015];47(3):154-61. PubMed; PMID: 24512514
58. Guclu H, Ozal SA, Pelitli Gurlu V, Birgul R. Elevated Neutrophil Lymphocyte Ratio in Recurrent Optic Neuritis. *J Ophthalmol* [Internet]. Hindawi Publishing Corporation 2015 apr [Acessado em: 21 jun 2015];2015(2015). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/758687>.
59. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol* [Internet]. 2014 Sep [Acessado em: 21 jun 2015];33(3):223-7. PubMed; PMID: 24147939.

X. ANEXOS

ANEXO I

ARTIGOS PRÉ-SELECIONADOS (APÓS LEITURA DOS RESUMOS)

1. Campanati A, Neri P, Giuliadori K, Arapi I, Carbonari G, Borioni E, Herbort CP, Mariotti C, Giovannini A, Offidani A. Psoriasis beyond the skin surface: a pilot study on the ocular involvement. *Int Ophthalmol*. 2015 Jun;35(3):331-40. PubMed PMID: 24799345.
2. Demir HD, Kalkan G, Kurt S, Güneş A, Sezer E, Erkorkmaz Ü. Relationship between retinal sensitivity and disease activity in patients with psoriasis vulgaris. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Jan;70(1):14-7. PubMed PMID: 25672423.
3. Her Y, Lim JW, Han SH. Dry eye and tear film functions in patients with psoriasis. *Jpn J Ophthalmol*. 2013 Jul;57(4):341-6. PubMed PMID: 23525680.
4. Kilic B, Dogan U, Parlak AH, Goksugur N, Polat M, Serin D, Ozmen S. Ocular findings in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2013 May;52(5):554-9. PubMed PMID: 23330957.
5. Chandran NS, Greaves M, Gao F, Lim L, Cheng BC. Psoriasis and the eye: prevalence of eye disease in Singaporean Asian patients with psoriasis. *J Dermatol*. 2007 Dec;34(12):805-10. PubMed PMID: 18078405.
6. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bértolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int*. 2006 Oct;26(12):1143-6. PubMed PMID: 16957887.
7. Erbagci I, Erbagci Z, Gungor K, Bekir N. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Med Okayama*. 2003 Dec;57(6):299-303. PubMed PMID: 14726967.
8. Okamoto F, Umebayasi Y, Ohtsuka F, Hommura S. Factors associated with increased aqueous flare in psoriasis. *Jpn J Ophthalmol*. 2001 Mar-Apr;45(2):172-6. PubMed PMID: 11313050.
9. Fernanda B. F. de, Lima; Maria Fernanda, Abalem; Danilo G., Ruiz; Beatriz de A. F., Gomes; Mário N. L. de, Azevedo; Haroldo V., Moraes, Jr.; Ariyah Seth, Yeskel; Newton, Kara-Junior. Prevalence of eye disease in Brazilian patients with psoriatic arthritis. *Clinics*; 67(3); 249-253; 2012.
10. Vanaclocha F, Crespo-Erchiga V, Jiménez-Puya R, Puig L, Sánchez-Carazo JL, Ferrán M, Sancho C, Juliá B, Cea-Calvo L, Marín-Jiménez I, García-Vicuña R; Investigadores del omplet AQUILES. Immune-mediated inflammatory diseases and other comorbidities in patients with psoriasis: baseline characteristics of patients in the AQUILES study. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Jan-Feb;106(1):35-43. PubMed PMID: 25091923.

11. Carron P, Van Praet L, Jacques P, Elewaut D, Van den Bosch F. Therapy for spondyloarthritis: the role of extra-articular manifestations (eye, skin). *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Aug;38(3):583-600. PubMed PMID: 23083757.
12. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, Antoni C, Draelos Z, Gold MH; Psoriasis Study Group, Durez P, Tak PP, Gomez-Reino JJ; Rheumatoid Arthritis Study Group, Foster CS, Kim RY, Samson CM, Falk NS, Chu DS, Callanan D, Nguyen QD; Uveitis Study Group, Rose K, Haider A, Di Padova F. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010 Oct 6;2(52):52ra72. PubMed PMID: 20926833.
13. Moghaddassi M, Shahram F, Chams-Davatchi C, Najafizadeh SR, Davatchi F. Different aspects of psoriasis: analysis of 150 Iranian patients. *Arch Iran Med.* 2009 May;12(3):279-83. PubMed PMID: 19400606.
14. Liao HT, Chen HA, Chen CH, Wang HP, Tsai CY, Chang HN, Chou CT. Undifferentiated spondyloarthropathy in Chinese patients. *Arch Med Res.* 2006 Apr;37(3):384-7. PubMed PMID: 16513489.
15. Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):2054-8. PubMed PMID: 12966615
16. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jun;135(6):879-84. Review. PubMed PMID: 12788129.
17. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Jun;31(6):413-8. PubMed PMID: 12077714.
18. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, Lovell C, Calin A. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol.* 2001 Dec;28(12):2667-73. PubMed PMID: 11764216.
19. Naiara Abreu de Azevedo, Fraga; Maria de Fátima Paim de, Oliveira; Ivonise, Follador; Bruno de Oliveira, Rocha; Vitória Regina, Rêgo. Psoriasis and uveitis: a literature review. *Na. Bras. Dermatol.*; 87(6); 877-883; 2012-12
20. Casals-Sánchez JL; García De Yébenes Prous MJ; Descalzo Gallego MÁ; Barrio Olmos JM; Carmona Ortells L; Hernández García C. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. *EmAR II study. Reumatol Clin*; 8(3): 107-13, 2012 May-Jun.
21. Itulescu TC, Alexandrescu C, Voinea LM. [Ocular involvement in spondylarthritis-new mechanisms, new therapies]. *Oftalmologia.* 2014;58(1):27-35. PubMed PMID: 25145120.

22. Tidman MJ. Improving outcomes in patients with psoriasis. *Practitioner*. 2013 Jan;257(1757):27-30, 3. PubMed PMID: 23469725.

23. Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A, Ganser G, Thon A, Pleyer U, Greiner K, Minden K. [Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005 Dec;222(12):993-1001. PubMed PMID: 16418970

ANEXO II

ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA DO TRABALHO NA ÍNTEGRA

• **Artigos excluídos por não abordarem a associação entre manifestações oftalmológicas, psoríase/artrite psoriásica/espondiloartropatias (estas no contexto da psoríase) e gravidade:**

1. Vanaclocha F, Crespo-Erchiga V, Jiménez-Puya R, Puig L, Sánchez-Carazo JL, Ferrán M, Sancho C, Juliá B, Cea-Calvo L, Marín-Jiménez I, García-Vicuña R; Investigadores del omplet AQUILES. Immune-mediated inflammatory diseases and other comorbidities in patients with psoriasis: baseline characteristics of patients in the AQUILES study. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Jan-Feb;106(1):35-43. PMID: 25091923.
2. Carron P, Van Praet L, Jacques P, Elewaut D, Van den Bosch F. Therapy for spondyloarthritis: the role of extra-articular manifestations (eye, skin). *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Aug;38(3):583-600. PubMed PMID: 23083757.
3. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, Antoni C, Draelos Z, Gold MH; Psoriasis Study Group, Durez P, Tak PP, Gomez-Reino JJ; Rheumatoid Arthritis Study Group, Foster CS, Kim RY, Samson CM, Falk NS, Chu DS, Callanan D, Nguyen QD; Uveitis Study Group, Rose K, Haider A, Di Padova F. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010 Oct 6;2(52):52ra72. PubMed PMID: 20926833.
4. Moghaddassi M, Shahram F, Chams-Davatchi C, Najafizadeh SR, Davatchi F. Different aspects of psoriasis: analysis of 150 Iranian patients. *Arch Iran Med.* 2009 May;12(3):279-83. PubMed PMID: 19400606.
5. Liao HT, Chen HA, Chen CH, Wang HP, Tsai CY, Chang HN, Chou CT. Undifferentiated spondyloarthropathy in Chinese patients. *Arch Med Res.* 2006 Apr;37(3):384-7. PubMed PMID: 16513489.
6. Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):2054-8. PubMed PMID: 12966615
7. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jun;135(6):879-84. Review. PubMed PMID: 12788129.
8. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2002 Jun;31(6):413-8. PubMed PMID: 12077714.
9. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, Lovell C, Calin A. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic,

and environmental factors. *J Rheumatol.* 2001 Dec;28(12):2667-73. PubMed PMID: 11764216.

10. Naiara Abreu de Azevedo, Fraga; Maria de Fátima Paim de, Oliveira; Ivonise, Follador; Bruno de Oliveira, Rocha; Vitória Regina, Rêgo. Psoriasis and uveitis: a literature review. *Na. Bras. Dermatol.*; 87(6); 877-883; 2012-12

11. Casals-Sánchez JL; García De Yébenes Prous MJ; Descalzo Gallego MÁ; Barrio Olmos JM; Carmona Ortells L; Hernández García C. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. EmAR II study. *Reumatol Clin*; 8(3): 107-13, 2012 May-Jun.

12. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bértolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 2006 Oct;26(12):1143-6. PubMed PMID: 16957887.

● **Artigos sem acesso ao texto completo na Estação Biblioteca Virtual de Saúde:**

1. Itulescu TC, Alexandrescu C, Voinea LM. [Ocular involvement in spondylarthritis-new mechanisms, new therapies]. *Oftalmologia.* 2014;58(1):27-35. PubMed PMID: 25145120.

2. Tidman MJ. Improving outcomes in patients with psoriasis. *Practitioner.* 2013 Jan;257(1757):27-30, 3. PubMed PMID: 23469725.

● **Artigo indisponível em língua inglesa, espanhola ou portuguesa:**

1. Heiligenhaus A, Niewerth M, Mingels A, Ganser G, Thon A, Pleyer U, Greiner K, Minden K. [Epidemiology of uveitis in juvenile idiopathic arthritis from a national paediatric rheumatologic and ophthalmologic database]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005 Dec;222(12):993-1001. PubMed PMID: 16418970.

ANEXO III**ARTIGOS SELECIONADOS EM REFERENCIAS SECUNDÁRIAS**

1. Grzybowski A, Grzybowski G, Druzdz A, Zaba R. Visual evoked potentials in patients with psoriasis vulgaris. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 2001 [Acessado em 21 jun 2015];103(3):187–94. PubMed; PMID: 11824655.
2. Perossini M, Turio E, Perossini T, Romagnoli M, Benedetti S, Cei G, et al. Pattern VEP alterations in psoriatic patients may indicate a sub clinic optic neuritis. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 2005 [Acessado em 21 jun 2015];110(2-3):203–7. PubMed; PMID: 16328928.