



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

RICARDO DANILO CHAGAS OLIVEIRA

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A MANIFESTAÇÕES
OCULARES EM ADULTOS PORTADORES DE PSORÍASE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador

2015

RICARDO DANILO CHAGAS OLIVEIRA

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A MANIFESTAÇÕES
OCULARES EM ADULTOS PORTADORES DE PSORÍASE**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia.

Salvador

2015

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Cabula da EBMSP

O48 Oliveira, Ricardo Danilo Chagas
Prevalência e fatores associados a manifestações oculares em adultos
portadores de psoríase. / Ricardo Danilo Chagas Oliveira – Salvador: Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2015.

75f

Dissertação (Mestrado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde
Pública. Requisito para obtenção de título de Mestre em Medicina e Saúde
Humana, 2015.

Orientação: Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

1. Psoríase. 2. Doenças oculares I. Correia, Luís Cláudio Lemos II.
Escola Bahiana de Medicina e Saúde. III. Título.

CDU: 616.517

FOLHA DE APROVAÇÃO – DISSERTAÇÃO

Nome: OLIVEIRA, Ricardo Danilo Chagas
Título: Prevalência e Fatores Associados a Manifestações Oculares em Adultos Portadores de Psoríase.

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Aprovado em 03 de Junho de 2015.

Banca Examinadora

Professor Dr. Eduardo Ferrari Marback

Doutor em Oftalmologia pela UNIFESP,
Prof. Adjunto do Departamento de Cirurgia e especialidades cirúrgicas da FAMED –UFBA

Profa. Dra. Juliana Dumet Fernandes

Pós-Doutora em Dermatologia pela USP –SP
Profa. Adjunta de Dermatologia da UFBA

Profa. Dra. Mariluze Maria dos Santos Sardinha

Doutora em Oftalmologia pela USP- Ribeirão Preto
Coordenadora do Curso de Oftalmologia do Hospital Santa Luzia,
Fundação Colombo Spinola

*“... o fogo queima e consome a madeira, mas forja o aço...,
não tenha medo, SONHE, planeje, preserve, trabalhe duro e seja paciente...,
transforme os obstáculos em degraus...”*

Leonardo O. Reis

“Aprender mais para servir melhor”

Irmã Martha

Dedico este trabalho a meus pais (in memoriam), Landa e Joaquim, cuja coragem, amor e exemplo de trabalho incansável, deram-me alicerces para uma educação calcada na simplicidade, no conceito de família e por todas as oportunidades que me foram oferecidas...

Às minhas filhas Clara e Helena, minha razão de viver, fontes de inspiração, por tudo que me ensinam a cada dia, pela oportunidade dos desafios, pelo amor infinito
e

À Julia, minha esposa, companheira que muito me estimulou a seguir nos estudos da pós-graduação, fonte de inspiração e de amor em minha vida.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Hospital Universitário Professor Edgard Santos – UFBA (C-HUPES)

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve financiamento de fontes oficiais de pesquisa.

EQUIPE

Ricardo Danilo Chagas Oliveira, Mestrando da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana.

Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia, Orientador, Professor Adjunto e da Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Ivonise Follador, Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Médica preceptora e Supervisora da residência médica de Dermatologia do Serviço de Dermatologia do Complexo HUPES-UFBA.

Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira, Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Médica preceptora do Serviço de Dermatologia do complexo HUPES – UFBA.

Bruno de Oliveira Rocha, Felipe Santana da Silva Soares, Naiara Abreu de Azevedo Fraga, Vanessa Lys Simas Yamakawa, alunos de Graduação da Universidade Federal da Bahia.

AGRADECIMENTOS

Existe uma longa trajetória percorrida desde o desejo e decisão em fazer um curso de pós-graduação, passando pela admissão no curso de Mestrado em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública em 2013, como aluno regular, e culminando com a conclusão deste trabalho. Esse caminho foi amenizado, e só se tornou possível com o apoio e dedicação de amigos, colegas, professores e familiares, que participaram de forma direta ou indiretamente desse processo.

Ao Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia que, ao ser apresentado a este projeto, acreditou e deu-me estímulo e confiança a ingressar nesse caminho da ciência. Um exemplo de profissional, professor e orientador, que sabe mostrar com destreza e com aparente simplicidade como realizar um trabalho científico.

Aos Professores da Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, responsáveis pela minha formação – André Peixinho (Didática I), Marta Menezes (Didática II), Bruno Gil (Ética em Pesquisa), Mário Rocha, Constança Cruz e Prof. Carlos Marcílio (Metodologia Científica), Dra. Ana Marice Ladeia e Prof. Armênio Costa Guimarães (Pesquisa Orientada), a todos os ensinamentos.

Às médicas dermatologistas Dra. Ivonise Follador e Dra. Maria de Fátima Paim, pela dedicação, paciência e conhecimento. Contribuições indispensáveis em todo o processo de realização deste trabalho científico.

Aos meus amigos e colegas Alexandre Campelo Ramiro e Rogério Ferraz Farsoni, pelo estímulo e exemplo.

À Dra. Patrícia Marback pelo apoio no atendimento aos pacientes no ambulatório de oftalmologia da Universidade federal da Bahia. Aos Profs. Drs. Roberto e Eduardo Marback, pelo incentivo. Ao Dr. Paulo Afonso dos Santos pelo apoio e flexibilidade.

Ao Dr. Ivo Amado, pelos sábios ensinamentos. Pelo exemplo diário de sempre fazer o bem e o melhor. Pelo estímulo à pesquisa científica.

Aos funcionários do Ambulatório Magalhães Neto, pela paciência e dedicação durante a coleta de dados do trabalho. Permaneciam de forma harmoniosa e solícita mesmo

quando ultrapassávamos o horário de encerramento das atividades do ambulatório de oftalmologia.

In memoriam, ao meu pai Joaquim Oliveira e minha querida mãe Landa, exemplo de retidão, dedicação ao trabalho e amor. Aos meus irmãos, pelo companheirismo e amizade.

Aos meus colegas do curso de pós-graduação, pela companhia, ensinamentos, troca de experiências, gentilezas.

À nossa secretária acadêmica da Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Léia Omena, pela paciência e cuidado com que sempre nos tratou.

Aos graduandos de Medicina, residentes de Oftalmologia e Dermatologia da UFBA, em especial a Bruno de Oliveira Rocha, que apoiou-me em todas as etapas da realização deste trabalho, demonstrando ser um profissional responsável, dedicado e com um futuro brilhante na vida acadêmica e científica.

A todos vocês, meu muito obrigado.

OLIVEIRA, Ricardo Danilo Chagas. **Prevalência e Fatores Associados a Manifestações Oculares em Adultos Portadores de Psoríase**. 75 f. 2015 (Mestrado) Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2015.

RESUMO

Fundamento: a Psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica que afeta 1 a 3 % da população mundial. Existem poucos dados na literatura sobre manifestações oculares em portadores de Psoríase. **Objetivo:** descrever a prevalência de doenças oculares em adultos portadores de Psoríase e seus possíveis preditores. **Métodos:** foi conduzido um estudo transversal descritivo e analítico. Na avaliação dermatológica, realizou-se o diagnóstico, definiu-se a forma clínica, a medida do Psoriasis Area Severity Index (PASI) e o registro da topografia das lesões. Foi efetuado exame oftalmológico completo, incluindo teste de Shirmer-I, Teste de Rosa Bengala, Break up teste (TBUT). Os resultados foram analisados através do Teste do Qui-Quadrado e as associações foram consideradas significantes quando $p < 0.05$. Teste de correlação linear de Pearson foi realizado entre o valor numérico do PASI e o número de oftalmopatias. Além disso, foi realizada regressão logística para identificação de preditores independentes das principais doenças oculares. Todos os indivíduos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. **Resultados:** Dos 130 pacientes avaliados, 118 (90.8%) apresentavam pelo menos uma anormalidade ocular, sendo a disfunção de glândula de Meibômio-DGM (59.2%) e a síndrome de olho seco (46.2%) as mais frequentes. Existiu associação estatisticamente significativa entre disfunção de glândula de Meibômio com o PASI ($p = 0.05$) e algumas modalidades terapêuticas. A síndrome de olho seco mostrou associação com o PASI ($p < 0.05$). Houve ausência de correlação linear entre o PASI e o número de manifestações oculares ($r = -0.08$). Percebeu-se ainda que o uso atual de Acitretina (OR = 3,5, IC 95% 1,09-11,17, $p < 0,05$) mostrou-se preditor independente de DGM. O PASI (OR=0,39, IC 95% 0,18- 0,8 $p < 0,01$) fator de proteção para síndrome de olho seco. **Conclusão:** Os dados deste estudo representam uma das primeiras informações referentes a manifestações oftalmológicas em adultos portadores de todas as formas clínicas de Psoríase. A frequência de disfunção de glândula de Meibômio e síndrome de olho seco na população geral são de 3-5% e 8-20% respectivamente, sugerindo maior susceptibilidade pelos portadores de Psoríase. Pela alta prevalência de doenças oculares em psoriásicos, sugere-se avaliação oftalmológica de rotina, prevenindo assim possíveis complicações oculares.

Palavras-chave: Psoríase. Doenças Oculares. Psoríase Ocular. Superfície Ocular.

OLIVEIRA, Ricardo Danilo Chagas. **Prevalence of Eye Diseases in Adults Psoriatic patients**. 75 f. 2015. (Mestrado) Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2015.

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a chronic inflammatory systemic disease that affect about 1 – 3% of the world population. Ocular manifestations in psoriasis are poorly reported in the literature. **Objective:** To identify the prevalence of ophthalmic diseases in psoriatic adults patients. **Methods:** It was conducted descriptive and analytical cross-sectional study. A dermatological evaluating included measurement of the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and registration of the topography of the lesions. Ophthalmological examination included Schirmmer – I test, Rose Bengal test, Break up time test and slit lamp examination. The results were analyzed by Qui-square test and T-student test. Associations was considered significant when $p < 0.05$. Pearson correlation test was performed between PASI and number of Eye diseases. Logistics regression to define independent predictors. Informed consent was obtained from all subjects. **Results:** Of 130 patients, ocular abnormalities were detected in 118 (90,8%), being the most frequents, Meibom Gland dysfunction- MGD (59,2%) and Dry eye disease (46,2%). There was a statistically significant association between Meibom Glan Dysfunction, PASI ($p < 0.05$) and some therapeutic modalities. Dry eye disease showed a significant association with PASI ($p < 0.05$). Absence of linear correlation between PASI and Eye diseases ($r = -0.08$). The current use of Acitretin was independent predictor of DGM (OR =3,5, IC 95% 1,09-11,17, $p < 0,05$) and PASI was protection factor for Dry Eye disease (OR=0,39, IC 95% 0,18- 0,8, $p < 0,01$). **Conclusion:** Data from this study certainly are the first reports of prevalence of eye disease in adults with all clinical forms of Psoriasis. The frequency of Meibom gland dysfunction and Dry eye disease in the general population are 3-5% and 8-20%, respectively, suggesting that psoriatic patients are more likely to have that. Previous studies allow us to hypothesize that psoriasis is itself a risk factor for eye disease. Further investigation is required to elucidate the nature of the ophthalmic manifestations in patients with psoriasis.

Key words: Psoriasis, Ocular diseases, Ocular psoriasis, Ocular surface.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1 – Características clínicas e epidemiológicas	32
Tabela 2 – Manifestações oculares	33
Tabela 3 – Sintomas oculares	34
Tabela 4 – Testes diagnósticos para síndrome Olho seco.....	35
Tabela 5 – Comorbidades	36
Tabela 6 – Critérios de gravidade	36
Tabela 7 – Tratamentos prévio e atual.....	37
Tabela 8 – Análise Univariada- Fatores associados à DGM e síndrome de Olho seco	38
Tabela 9 – Regressão logística – preditores independentes para DGM	40
Tabela 10 – Regressão logística – preditores independentes para síndrome de Olho seco	40
Gráfico 1 – Correlação Linear de Pearson entre número de manifestações oculares e valor numérico do PASI.	39

LISTA DE ABREVIACOES

ANTI-TNF	Anti-Fator de Necrose Tumoral alfa
UVA	Ultravioleta A
PUVA	Fototerapia com irradiação Ultravioleta A
PSA	Artrite Psoriásica
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
HLA-B27	Antígeno Leucocitário Humano B-27
TBUT	Break up Time test
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
IMC	ndice de Massa Corpórea
DGM	Disfunção de Glândula de Meibômio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
MTX	Metotrexato
IL-17	Interleucina -17
IL-8	Interleucina-8
IL-16	Interleucina -16

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 Primário	18
2.2 Secundário.....	18
3 REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 Caracterização do problema	19
3.2 Revisão dos trabalhos com objetivos semelhantes à dissertação	21
4 MÉTODOS	25
4.1 Desenho do estudo.....	25
4.2 Local do estudo.....	25
4.3 População-alvo.....	25
4.4 População acessível	25
4.5 Critérios de inclusão.....	26
4.6 Critérios de exclusão.....	26
4.7 Seleção da amostra	26
4.8 Avaliação dermatológica.....	26
4.8.1 PASI.....	27
4.9 Avaliação oftalmológica	28
4.10 Análise de dados.....	29
4.11 Cálculo do tamanho amostral	30
4.12 Considerações éticas	30
5 RESULTADOS	31
5.1 Características da amostra	31
5.2 Manifestações oculares.....	32
5.2.1 Sintomas oculares.....	34
5.2.2 Olho seco: testes diagnósticos.....	35
5.3. Comorbidades e critérios de gravidade	35
5.4 Tratamentos.....	36
5.5 Análise univariada	37
5.6 Preditores de alterações oculares.....	40
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÃO	45

8	RELATO DA EXPERIÊNCIA DO PROCESSO DE PESQUISA	46
9	PERSPECTIVAS.....	48
	REFERÊNCIAS.....	49
	ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma desordem sistêmica inflamatória crônica, imunomediada, e de grande polimorfismo genético, geralmente caracterizada por placas eritemato-escamosas bem delimitadas. Trata-se de uma doença variada nos padrões de apresentação clínica, bem como na resposta à terapêutica medicamentosa⁽¹⁾.

Dependendo da população estudada, a prevalência de psoríase varia de 0,1 a 11,8%, acometendo homens e mulheres igualmente⁽²⁾. Apesar de seu início ocorrer em qualquer idade, os dois picos de incidência são entre os 20-30 anos e os 50-60 anos⁽³⁾.

Ao longo do tempo, o desenvolvimento da psoríase tem sido associado a diversos fatores de risco e hábitos de vida do indivíduo – estresse, fumo, trauma (fenômeno de Köebner), alimentação, infecções, dentre outros⁽⁴⁻⁷⁾. Além das comorbidades classicamente associadas, como artrite psoriásica, uveíte, Doença de Crohn, distúrbios psiquiátricos, também já está estabelecida a relação entre a psoríase e diversas outras comorbidades, como obesidade, doenças cardiovasculares, neoplasias, hipertensão arterial sistêmica, resistência insulínica, dislipidemia, dentre outras^(8;9). A psoríase ainda pode gerar profundo impacto na qualidade de vida do indivíduo, diminuindo grandemente a sua produtividade⁽¹⁰⁾.

A característica marcante da Psoríase, responsável pelo seu aspecto clínico típico, é a hiperplasia da epiderme com intensa descamação. Na Psoríase a atividade mitótica dos queratinócitos da camada basal é cinquenta vezes maior que na pele normal, o que faz com que os queratinócitos levem apenas 3 a 5 dias para atingir a camada córnea, enquanto que na epiderme normal esse processo ocorre entre 28 a 30 dias⁽¹¹⁾.

Essa enfermidade apresenta inúmeras formas de manifestações clínicas, porém as suas formas mais comuns e importantes são a psoríase Gutata, eritrodérmica, pustulosa, palmo plantar e a vulgar, sendo esta última, a forma mais comum. A psoríase do tipo placa ou vulgar se manifesta em 90% dos casos, é caracterizada pelo aparecimento de lesões avermelhadas e descamativas bem delimitadas, distribuídas simetricamente, com seus diâmetros variando de milímetros a vários centímetros, encontradas comumente em cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região sacra⁽¹²⁾.

A psoríase gutata surge de maneira abrupta com inúmeras pápulas e placas pequenas e disseminadas, que geralmente aparecem após episódio de infecção de vias aéreas superiores de causa estreptocócica – sendo este tipo mais comum em crianças. A forma eritrodérmica é grave e se caracteriza por eritema e descamação generalizados, envolvendo pelo menos 90% da superfície corpórea. A pustulosa é caracterizada pela presença de pústulas subcórneas podendo ser generalizada, localizada ou acometer as palmas das mãos ou plantas dos pés⁽¹³⁾. Quando a psoríase afeta as pregas cutâneas, incluindo as axilas, virilhas e pescoço, é chamada psoríase flexural ou invertida. Essas lesões são tipicamente eritematosas, brilhantes e sem descamação⁽²⁾.

Historicamente, o entendimento da patogênese da psoríase tem refletido o resultado diante dos tratamentos disponíveis. Ao que anteriormente era considerada uma doença restrita aos queratinócitos, hoje já se admite ser uma patologia mediada pelo sistema imune e com ampla repercussão na saúde do indivíduo como um todo⁽¹⁴⁾. Atualmente, acredita-se que o gatilho da resposta aberrante dos queratinócitos seja a ativação do sistema imune celular, com células T, células dendríticas e diversas citocinas envolvidas na sua patogênese⁽¹⁵⁾.

Alterações inflamatórias oculares são comumente encontradas em doenças imunologicamente mediadas, particularmente as doenças reumatológicas, incluindo a forma artropática da psoríase⁽²⁵⁾. Algumas dessas manifestações oculares têm sido descritas em psoriásicos, como complicações da própria doença através do seu mecanismo fisiopatológico, assim como complicações dos tratamentos utilizados, com dados referentes à sua prevalência divergente entre os estudos em diferentes populações. Sua prevalência média e amplamente citada é em torno de 10%. As anormalidades descritas incluem blefarite, conjuntivite, ceratite, olho seco, abscessos corneanos, catarata, miosite orbitária, simbléfaro, uveíte e outras⁽¹⁶⁾.

Em recente revisão bibliográfica, nota-se uma carência de dados consistentes na literatura sobre a natureza e frequência de complicações oculares em portadores de psoríase, em todas as suas formas clínicas^(16,25,45,46,47,55). O presente trabalho propõe o estudo das manifestações oculares nos pacientes psoriásicos atendidos no Serviço de Dermatologia do Complexo HUPES, bem como fazer uma triagem inicial das relações epidemiológicas existentes entre psoríase, manifestações oftalmológicas e as terapêuticas empregadas. Pretende-se, portanto, fornecer alicerce científico para uma melhor abordagem da psoríase; com uma abordagem multidisciplinar de riscos inerentes à doença e decorrentes de tratamentos prescritos.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Descrever a prevalência de manifestações oculares em adultos portadores de psoríase.

2.2 Secundário

Identificar os preditores de manifestações oculares em Psoriásicos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Caracterização do problema

O envolvimento ocular na psoríase é frequentemente referido como uma manifestação clínica comum e sua prevalência média é citada como em torno dos 10%. Tais desordens parecem ter natureza inespecífica, incluindo por exemplo, anormalidades das pálpebras, conjuntiva, córnea, esclera, úvea e cristalino. As manifestações comumente descritas são: blefarite, conjuntivite, ceratite, síndrome de olho seco, abscessos corneanos, catarata, miosite orbitária, simbléfaro e uveíte⁽¹⁶⁾.

Em recente revisão de publicações sobre manifestações oculares em portadores de psoríase nos últimos 25 anos, é questionada a veracidade dessa prevalência, sugerindo que esta represente, de fato, a opinião de *experts*. Alguns dados indicam maior prevalência, porém variável entre os estudos. A uveíte representa a comorbidade ocular mais descrita, geralmente associada à forma artropática da Psoríase^(16,25,45-47,55).

A uveíte é um processo inflamatório intraocular que pode decorrer de diversas causas, dentre as quais destacam-se as doenças sistêmicas imunologicamente mediadas (DSIM). Nos EUA, 40% da população com uveíte possuía também uma DSIM⁽¹⁷⁾.

Na população geral, a prevalência de uveíte é de 0,2%⁽¹⁸⁾; sua incidência anual varia de acordo com o país, de 17 a 52 casos por 100.000 habitantes (MS-Brasil, 2009)⁽¹⁹⁾. A associação entre uveíte e artrite psoriásica já está bem estabelecida⁽²⁰⁾, e nos pacientes com essa doença, foi possível observar uveíte anterior em 25,1% dos indivíduos; do mesmo modo que em outras espondiloartropatias⁽²¹⁾.

Ao contrário da uveíte associada às outras espondiloartropatias, a relacionada com a artrite psoriásica é frequentemente bilateral, posterior ao cristalino, insidiosa na instalação, crônica e de ocorrência preferencial nos indivíduos do sexo feminino^(22;23).

Os sintomas da uveíte que se instala de forma insidiosa são mínimos. Contudo, elas podem gerar alterações, tais como, diminuição da acuidade visual, moscas volantes, glaucoma, catarata, sinéquia posterior, dentre outros⁽²⁴⁾.

Como se pode perceber, a maioria dos estudos publicados até o momento limitam-se em caracterizar a uveíte em populações com a forma artropática da psoríase⁽²³⁻²⁶⁾. Outra limitação encontrada na literatura atual se refere à relação existente entre a uveíte psoriásica e o regime terapêutico: as poucas publicações abrangem apenas os fármacos anti-TNF α e ainda não são conclusivas⁽²⁷⁻²⁹⁾.

No que se refere a todas as oftalmopatias, 10% dos pacientes psoriásicos apresentam algum tipo de manifestação segundo Steiner & Arffa⁽³⁰⁾; sendo o sexo masculino preferencialmente acometido. Essas alterações podem estar associadas ao mecanismo fisiopatológico da própria doença, como doença autoimune, ou como complicações das opções terapêuticas comumente empregadas.

Atualmente, a psoríase apresenta inúmeras opções de tratamento, e sua determinação dependerá da forma clínica e gravidade da doença. Nas formas leves, opta-se pelas drogas tópicas (Ex.: hidratantes, corticosteroides tópicos, ceratolíticos e biológicos, etc...) em monoterapia ou associados. Nas formas moderadas, a terapia local associada à fototerapia e/ou à terapia sistêmica, propicia maior conforto e acelera a melhora. Cerca de 25 % dos doentes de psoríase requerem fototerapia ou tratamento sistêmico. Esse também é indicado quando não há resposta à terapia tópica, ou quando as lesões ocorrem em regiões que comprometem a qualidade de vida como face, mãos e pés. Dentre as drogas sistêmicas, destacam-se os retinoides, imunossuppressores e agentes biológicos⁽¹⁵⁾.

O uso de corticosteroides, tanto sistêmicos quanto tópicos, causa significantes efeitos colaterais nos olhos, sendo a terapia intermitente uma alternativa para reduzir a incidência desses eventos⁽³¹⁾. Cerca de 30% dos pacientes em uso de corticoterapia por longo tempo apresentam catarata subcapsular posterior⁽³²⁾. Não se observa reversão do quadro mesmo após interrupção do tratamento, podendo, inclusive, haver progressão após descontinuado o uso do corticosteroide⁽³³⁾.

Particularmente os pacientes geneticamente predispostos apresentam uma chance maior de desenvolver glaucoma de ângulo aberto devido ao uso de corticosteroides⁽³¹⁾. O mecanismo dessa alteração é desconhecido, mas acredita-se que seja devido à diminuição da *clearance* do humor aquoso⁽³⁴⁾. Um dado importante, é que os corticosteroides tópicos costumam induzir uma elevação na pressão intraocular mais rapidamente que os corticosteroides sistêmicos, sobretudo quando aplicados na face e próximo à região dos olhos^(35;36).

Quanto aos retinoides, estão classicamente associados à sensação de olho seco, que pode se associar com conjuntivite e blefaroconjuntivite⁽³⁷⁾. Manifestações retinianas também podem ocorrer, como cegueira noturna e fotofobia⁽³⁸⁾. A causa dessas alterações é desconhecida, mas, acredita-se que a inibição competitiva da retinol desidrogenase ocular gere uma deficiência local de vitamina A e, conseqüentemente, redução na formação de rodopsina⁽³⁹⁾. Outras manifestações mais sérias associadas ao uso de retinoides incluem o papiledema, atrofia do nervo óptico e catarata⁽³⁷⁾. Elas são dose dependentes e geralmente reversíveis⁽³⁷⁾.

O 8-Metoxipsoraleno, muito utilizado em conjunto com a fototerapia UVA no tratamento da psoríase, pode ser encontrado no cristalino humano após 12 horas da ingestão⁽⁴¹⁾. Em estudos com modelos animais, pôde-se observar que os psoralenos se ligam às proteínas do cristalino, induzindo sua opacificação⁽⁴²⁾. Entretanto, estudos clínicos são contraditórios no que se refere à incidência de catarata na população tratada com psoralenos e fototerapia UVA (PUVA) quando comparada com a população geral^(40;43;44).

3.2 Revisão dos trabalhos com objetivos semelhantes à dissertação

A psoríase é classicamente associada à uveíte⁽²⁰⁾ e, embora o número de estudos disponíveis seja limitado, as evidências atuais apontam para uma associação com diversas outras comorbidades oculares. Nos pacientes com Artrite Psoriásica, é mais notória a tendência de manifestações oftalmológicas de natureza inflamatória, sendo esta a subpopulação de psoriásicos mais estudada⁽²¹⁾. Foram observados apenas 2 estudos na literatura que avaliam manifestações oculares em psoriásicos em todas as suas formas clínicas^(45,55).

A frequência de oftalmopatias nos estudos acessados por recente levantamento bibliográfico foi quase sempre maior do que 50%, o que diverge claramente da prevalência de 10% citada frequentemente na literatura médica. A fonte primária dessa prevalência de 10% não é clara, e a maioria dos autores supõe que ela seja advinda da opinião de *experts*, ao invés de estudos epidemiológicos propriamente ditos. Entretanto, há quem considere que uma frequência maior de

diagnósticos nas publicações recentes possa ser atribuída a melhorias nas tecnologias e procedimentos diagnósticos⁽¹⁶⁾. Um aumento no uso de corticosteroides tópicos e tratamentos sistêmicos com efeitos colaterais oculares também foi atribuído como causa dessa diferença⁽⁴⁵⁾.

Ao que parece, não há relação entre gênero, idade, duração da psoríase e o aparecimento de doenças oculares. Devido a limitações no número amostral, nenhum dos estudos disponíveis também conseguiu definir se os diferentes tipos de psoríase cutânea apresentam risco maior. Diante do fato de que as variantes da psoríase possivelmente têm patogenia distinta, é razoável teorizar que haja alguma diferença na predisposição a determinadas comorbidades. A maioria dos estudos avaliam a presença de comorbidades oculares na forma artropática da psoríase⁽⁴⁵⁾.

No que diz respeito à severidade do quadro cutâneo medido pelo PASI, não foi observado consenso. Enquanto alguns autores registraram clara associação entre a gravidade da psoríase e a frequência de achados oculares, outros encontraram oftalmopatias independente da extensão e gravidade das lesões cutâneas⁽¹³⁾. Quanto à presença de psoríase artropática, a maioria dos autores defende que o acometimento articular estaria associado a um envolvimento ocular mais grave e/ou frequente, sobretudo com relação à uveíte. Dos estudos incluídos, poucos não observaram diferença entre aqueles com e sem PsA. O único estudo a considerar a presença de lesões ungueais como variável não observou influência significativa na ocorrência de manifestações oftalmológicas^(45,46,55).

Alguns estudos apontam a blefarite como a alteração oftalmológica mais comum em indivíduos com psoríase. Conjuntivite crônica e inespecífica também é tida como um achado frequente. Karabulut *e cols*⁽⁴⁶⁾ demonstraram a presença de alterações conjuntivais e metaplasia escamosa em pacientes com psoríase severa a moderada. Os autores deste trabalho consideraram que a etiologia dos achados oculares certamente são semelhantes às lesões observadas na pele. Há de ser considerado, entretanto, que a Blefarite é uma manifestação oftalmológica comum na população geral, e que, diante dos dados disponíveis, não se pode afirmar definitivamente que haja uma associação significante com a psoríase⁽⁴⁶⁾.

Lesões corneanas podem ser decorrentes da secura ocular, triquíase ou secundárias ao envolvimento conjuntival. Ceratite punctata é frequentemente relatada em indivíduos com psoríase. Outros achados também já foram relatados:

opacidade, filamentos, espessamento epitelial, erosões recorrentes, vascularização e ulceração⁽¹⁶⁾.

Cerca de 10% dos pacientes com psoríase apresentam glaucoma de ângulo aberto (vs. 0,8-3% na população geral), que certamente não está relacionado com o uso de corticosteroides ou secundário à uveíte, semelhante ao comumente observado em doenças reumatológicas. Contudo, essa associação não foi estatisticamente significativa⁽⁴⁷⁾.

A uveíte (juntamente com artrite, doença inflamatória intestinal e depressão) é uma das comorbidades classicamente associadas à psoríase. A maioria dos estudos tem demonstrado uma frequência maior naqueles com Artrite Psoriásica e psoríase pustulosa grave (entre 0,4-25%). Ela geralmente é bilateral, de topografia anterior e tendendo a recidivar, sendo mais resistente ao tratamento do que a uveíte idiopática e a associada ao antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27). De modo geral, o HLA-B27 é um marcador prognóstico encontrado em parte dos pacientes com Artrite Psoriásica. Tem sido postulado que a presença de HLA-B27 está associada à maior gravidade da uveíte em pacientes com psoríase⁽⁴⁷⁾. Complicações comuns à uveíte são sinéquia posterior e hipópio. Huynh e cols⁽⁴⁸⁾ obtiveram sucesso no tratamento de uveíte anterior relacionada à psoríase com agentes anti-TNF α . Vale ressaltar, contudo, que há quem aponte a uveíte como associada à espondiloartropatias de modo geral, não sendo uma comorbidade específica ou mais fortemente associada à Artrite Psoriásica. Ainda, uveíte paroxística pode ocorrer em pacientes sob tratamento com agentes anti-TNF α ⁽⁴⁸⁾.

Kilic e cols⁽⁴⁵⁾ não observaram associação significativa entre a psoríase e episclerite. Entretanto, a razão disso pode ter sido o diagnóstico desta condição em apenas um paciente. No mesmo trabalho, catarata foi observada de modo semelhante no grupo de pacientes e no grupo controle – ambos apenas em indivíduos com mais de 58 anos.

A Síndrome do olho seco, na qual há uma diminuição da quantidade de componente aquoso na lágrima, está presente em diversas doenças imunomediadas, tal qual a psoríase, e apresenta mecanismos fisiopatológicos variados. A sua prevalência em portadores de psoríase tem sido relatada variando entre 15 a 70%, sendo a prevalência de sintomas de olho seco significativamente maior nesta população quando comparada a controles. A síndrome do olho seco

pode ocorrer como complicação de uma conjuntivite, entretanto, já foi investigada sua prevalência como um processo primário em pacientes com psoríase, que gira em torno de 18%⁽⁴⁹⁾.

De modo geral, os dados disponíveis até o momento apontam para a presença de resultados significativamente menores nos testes de Schirmer I e no TBUT em pacientes com psoríase. A elevada frequência de blefarite e conjuntivite associada à psoríase pode ainda explicar a instabilidade do filme lacrimal e a elevada prevalência de olho seco nessa população. Foi observado que pacientes com Artrite Psoriásica apresentam ceratoconjuntivite seca e síndrome de Sjogren em maior frequência, o que também é válido para outras doenças reumatológicas, como artrite reumatoide⁽¹⁶⁾.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Esse é um estudo de corte transversal, descritivo em seu objetivo primário e analítico no objetivo secundário, que visa descrever a prevalência de manifestações oftalmológicas de pacientes adultos portadores de psoríase e avaliar possíveis preditores dessas alterações.

4.2 Local do estudo

Ambulatório de Oftalmologia e Dermatologia do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos – UFBA.

4.3 População-alvo

Adultos portadores de psoríase.

4.4 População acessível

Todos os pacientes atendidos consecutivamente no Ambulatório de Psoríase do Serviço de Dermatologia do HC-HUPES a partir da aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa em 13/07/2011, de cadastro 12-11.

4.5 Critérios de inclusão

Diagnóstico clínico e ou Histopatológico de psoríase e idade acima de 18 anos.

4.6 Critérios de exclusão

Pacientes com doenças sistêmicas inflamatórias ou infecciosas de possíveis manifestações oculares (como doenças do tecido conectivo, vasculites sistêmicas, sarcoidose, doença inflamatória intestinal, doenças infecciosas sistêmicas), história de cirurgias oculares ou trauma e uso de lentes de contato. Discordância do paciente em participar do estudo.

4.7 Seleção da amostra

Entre novembro de 2012 e junho de 2014, foram selecionados 136 pacientes matriculados no Ambulatório de Psoríase do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES/UFBA), considerado serviço de referência em psoríase no estado da Bahia. A seleção dos pacientes foi realizada pela equipe de Dermatologia, incluindo preceptores, residentes e internos do Serviço, previamente treinados quanto ao protocolo do estudo. O estudo foi aprovado por um Comitê de Revisão Institucional de Ética em Pesquisa e todos os sujeitos da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.8 Avaliação dermatológica

O diagnóstico clínico inicial de psoríase era realizado por um único pesquisador e preceptor do serviço de dermatologia. A extensão e gravidade das lesões de pele foram avaliadas utilizando o Psoriasis Area and Severity Index (PASI), sendo

categorizadas em leves a moderadas (se menores que 10 pontos) e severas (se maiores que 10 pontos). Outros dados (idade, tempo de diagnóstico de psoríase, idade ao diagnóstico, IMC, e comorbidades) também foram considerados através de questionário aplicado no serviço. Foram também coletados dados referentes a Modalidades Terapêuticas em uso e utilizados previamente (últimos 5 anos). Após avaliação dermatológica, os pacientes eram conduzidos, no mesmo momento, para avaliação oftalmológica, realizada no Ambulatório de Oftalmologia do Complexo HUPES.

4.8.1 PASI

O PASI é um escore quantitativo de medida da severidade da psoríase que utiliza parâmetros clínicos tais, como o eritema, a infiltração, a descamação, e parâmetros de extensão corporal acometida. Para cada um destes, define-se um valor e, para cada segmento corporal designa-se uma constante, à semelhança da regra dos nove, utilizada para calcular a área de superfície corpórea de pacientes com queimaduras⁽⁶⁹⁾.

A soma obtida das alterações (eritema + infiltração + descamação), para cada seguimento corporal e multiplicada pela área comprometida naquele seguimento, segundo uma escala de correspondência equivale a valor 1 se < 10% de área comprometida; 2 se >10 e <30%; 3 se >30 e <50%; 4 se >50 e <70%; 5 se >70 e <90% e 6 se >90% de área comprometida. O produto da equação, então obtido, é multiplicado por uma constante que retrata a proporcionalidade de área, de cada seguimento corporal. Assim, a cabeça corresponde ao valor constante de 0,1; o tronco a 0,3; os membros superiores a 0,2 e os membros inferiores a 0,4. Os valores do PASI variam de 0 a 72⁽⁶⁹⁾.

A maioria das publicações define o PASI superior a 10 como critério para rotular de moderado a grave o quadro clínico da psoríase⁽⁷⁰⁾.

4.9 Avaliação oftalmológica

Todos os indivíduos eram questionados a respeito de sintomas oculares e foram submetidos a exame oftalmológico completo, realizado por 2 preceptores do serviço de oftalmologia da mesma unidade (em tempos diferentes). Foram realizados teste refracional e avaliação da acuidade visual (Tabela de Snellen), teste de *Shirmer-I*, *Break up Test (TBUT)*, Teste com corante vital (Rosa Bengala), exame biomicroscópico (exame com lâmpada de fenda utilizando aumentos de 10 a 16X), fundoscópico e tonometria de aplanção de Goldman.

O teste de *Shirmer-I* (*Schirmer strips 5x35mm*, *Ophthalmos*, Brasil, São Paulo) foi considerado negativo-normal quando valores maiores ou igual a 10mm de umidificação do papel de filtro em 5 minutos, em margem temporal de pálpebra inferior, em um dos olhos⁽⁵⁰⁾. O teste de Rosa Bengala (*Rose Bengal Strips*, *Ophthalmos*, São Paulo, Brasil) foi considerado positivo quando valores de impregnação da conjuntiva e córnea pelo corante vital maior que 3 pontos em um dos olhos, de acordo com o Van Bijsterveld Scoring System⁽⁵¹⁾. Para o TBUT, utilizamos Fluoresceína 1% (Fludiag, Oftalmofarma, São Paulo, Brasil) em fundo de saco, e foi considerado positivo quando menores que 10 segundos em 3 medidas consecutivas.

Foi aplicado o critério japonês para diagnóstico de olho seco que inclui avaliação sintomática, Teste de *Shirmer I*, TBUT test, e teste de rosa Bengala. Para um diagnóstico definitivo, o paciente deve apresentar sintomas e dois testes positivos⁽⁵²⁾.

As obstruções das Glândulas de Meibômio foram graduadas em 0 (ausência de obstrução e secreção meibomiana clara), 1 (obstruções ductais com secreção serosa à compressão da margem palpebral), 2 (obstruções ductais com secreção turva e espessa à compressão da margem palpebral), 3 (obstruções ductais e ausência de secreção à compressão da margem palpebral). O diagnóstico de DGM era considerada, quando a classificação das obstruções ductais fosse maior que 1.⁽⁶⁴⁾

O diagnóstico das demais doenças oculares foi baseado nos critérios clínicos amplamente utilizados na literatura e baseados no exame oftalmológico completo. Os pacientes eram considerados portadores de Glaucoma quando

apresentavam diagnóstico prévio e quadro ocular clínico compatível com a doença no momento do exame.

4.10 Análise de dados

A estatística descritiva foi usada para caracterizar a população do estudo (sexo, idade, idade ao diagnóstico, tempo de diagnóstico, formas clínicas de psoríase, IMC, PASI), descrever a prevalência de sintomas, manifestações oculares e terapias utilizadas, sendo as variáveis categóricas descritas como proporções (com respectivos intervalos de confiança), e as contínuas como média e desvio padrão. Em análise univariada, para avaliar a possibilidade de associação entre as anormalidades oculares mais frequentes (DGM e síndrome de olho seco) com as características dos pacientes e as opções terapêuticas, foi utilizado o Teste do Qui-Quadrado para variáveis categóricas e teste t de student para variáveis numéricas, obedecendo a premissa de distribuição normal. Associações foram consideradas significantes quando o valor de p calculado foi menor que 0.05. Foi realizado teste de Correlação Linear de Pearson entre valores numéricos do PASI e número de manifestações oculares.

Para identificação dos preditores independentes de manifestações oculares, variáveis associadas ao desfecho com $p < 0.20$ na análise univariada, foram inseridas em modelo multivariado de regressão logística, utilizando a Técnica de *Backwards*. Essas associações foram também descritas por *odds ratio* e intervalo de confiança de 95%. Variáveis que ficaram no modelo final com $P < 0.05$ foram definidas como preditores independentes. A calibração desse modelo foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow. Todas as análises foram realizadas utilizando o SPSS (versão 17.0, SPSS Inc., Chicago, USA).

4.11 Cálculo do tamanho amostral

Baseado em estimativa *a priori*, obtida em estudo piloto realizado no início da coleta de dados, de que a prevalência de manifestações oculares em adultos psoriásicos seria de 86%, para obter uma precisão de $\pm 7\%$, seriam necessários 129 sujeitos na amostra.

4.12 Considerações éticas

Esse estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do C-HUPES/UFBA. Todos os dados foram mantidos confidenciais e não houve mudança na rotina do atendimento oferecido aos indivíduos que concordaram em participar voluntariamente do estudo. A inclusão destes estava condicionada à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A pesquisa teve como fonte de financiamento os próprios recursos do autor.

5 RESULTADOS

5.1 Características da amostra

Durante o período do estudo, foram selecionados um total de 136 pacientes, sendo seis desses excluídos na avaliação oftalmológica, por não apresentarem concordância com os critérios de exclusão. Foram assim analisados os dados de 130 pacientes. A média de idade foi de 50,7 \pm 13,4 anos, sendo 69 (53.1 %, IC 95% 44,1 a 61,8 %) do sexo masculino. A mediana do tempo de diagnóstico de psoríase entre os indivíduos foi de 120 meses (percentis 25 a 75%, 48 e 207 meses) e idade média ao diagnóstico foi de 38,9 (\pm 15,6) anos. Em relação à forma clínica da doença, 115 pacientes (88.5%, IC 95% 81,6 a 94,3 %) tinham psoríase vulgar, 9 (6.9%, IC 95% 3,2 a 12,7%) a forma palmo-plantar, 2 (1.5%, IC 95% 0,19 a 5,4 %) gutata, 2 (1.5%, IC 95% 0,19 a 5,4%) pustulosa, 2 (1.5%, IC 95% 0,19 a 5,4%), 2 (1.5%, IC 95% 0,19 a 5,4%) eritrodérmica, não sendo incluído nenhum paciente com a forma invertida da psoríase. A maioria dos pacientes apresentava a doença de leve a moderada: 63,8 % (IC 95% 54,9 a 72,9 %) apresentavam PASI < 10 pontos e o IMC médio foi de 27,3 (\pm 5,5). Os dados clínicos resumidos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas

Variáveis	n=130
	Média (dp)
Idade (anos)	50,7 (13,4)
Duração da doença (meses)	140,6 (115,2)
Idade ao diagnóstico (anos)	38,9 (15,6)
IMC	27,3 (5,5)
	n (%)
Sexo	
Masculino	69 (53,1)
Tipo de psoríase	
Vulgar	115 (88,5)
Palmo-plantar	9 (6,9)
Gutata	2 (1,5)
Pustulosa	2 (1,5)
Eritrodérmica	2 (1,5)
	Mediana (Intervalo IIQ)
PASI (pontos)	7.9 (3.2-13.3)
	N (%)
<10	83 (63,8)
>10	47 (36,2)

5.2 Manifestações oculares

Pelo menos um tipo de manifestação ocular foi observada em 118 indivíduos (90.75% IC 95% 84,4 a 95,1%) e destas, as mais frequentes foram Disfunção de Glândula de Meibômio (77 pacientes; 59.2%, IC 95% 50,2 a 67,7 %) e Síndrome de Olho seco (60 pacientes; 46.2%, IC 95% 37,3 a 55,1%); 83,1%, IC 95% 75,5% a 89% (108 pacientes) tinham mais de uma doença ocular. As frequências dos diagnósticos oftalmológicos estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Manifestações oculares

Manifestações Oculares	n (%)	IC 95%	% população geral
Disf. Glandula Meibomio	77 (59,2)	50 - 67	3-5% Tong et al, 2010 ⁽⁵³⁾
Sind. Olho Seco	60 (46,2)	37 - 55	8-20% Tong et al, 2010 ⁽⁵³⁾
Blefarite Anterior	26 (32,5)	22 - 43	10-20% Lemp et al, 2009 ⁽⁷¹⁾
Catarata	42 (32,3)	24 - 41	7-20% Malanos et al, 2007 ⁽⁴³⁾
Ceratite	35 (26,9)	19 - 35	-
Glaucoma	11 (8,5)	4,3 - 14,6	0,8-3% Zigerman et al, 1976 ⁽³⁶⁾
Baixa Acuidade Visual	6 (4,6)	1,7 - 9,7	-
Uveíte	5 (3,8)	1 - 8	0,2% Dimantas et al,2003 ⁽²⁰⁾
Esclerite	4 (3,1)	1 - 7	-
Conjuntivite	1 (0,8)	0 - 4	-

Foram observados 5 casos de uveíte (3,8%, IC 95% 1,2 a 8,7%) caracterizados por uma irite leve e bilateral. Desses pacientes, todos apresentavam lesões ungueais e em couro cabeludo, e 2 eram portadores de artrite psoriásica. Os outros três indivíduos que não tinham diagnóstico de artrite psoriásica apresentavam artralgia e o PASI indicava severidade da doença.

Os onze casos de glaucoma identificados (8,5%, IC 95% 4,3 14,6%), compreendiam indivíduos acima de 50 anos de idade, sendo 7 do sexo masculino. Desses, somente 5 indivíduos apresentavam histórico de uso de corticosteroide tópico previamente, e somente um fazia uso da medicação tópica no momento do diagnóstico.

A prevalência de catarata foi de 32,3% (IC 95% 24,3 a 41%) com média de idade de 61,8 ±7,8 anos. Dos pacientes portadores de catarata, 36,2% (IC 95% 8 21,5 a 51,9%) estavam em uso de corticosteroides tópicos e 29,2% (IC 95% 15,7 a 44,5%) apresentavam história de uso prévio da droga, não sendo detectada, determinando uma associação clinicamente significativa. Não foi encontrada associação entre catarata e fototerapia, sendo a prevalência de catarata maior no grupo que não realizava fototerapia; somente 9,1% (IC 95% 2,6 a 22,6%) dos portadores de catarata realizaram fototerapia, enquanto 34,5% (IC 95% 19,5 a 49,5%) destes, não realizaram fototerapia. Em relação aos retinoides (acitretina), 35,9% (IC 95% 21,5 a 51,9%) dos portadores de catarata estavam em

uso de acitretina enquanto 30,8% (IC 95% 17,6 a 47%) não tinham história de uso prévio dessa droga.

5.2.1 Sintomas oculares

A grande maioria dos indivíduos, 77,7%, IC 95% 69,5 a 84,5% (101 pacientes), apresentavam pelo menos um sintoma ocular. Os sintomas mais frequentes foram ardência (33,8 %, IC 95% 25,7 a 42,6%), prurido (30,8%, IC 95% 22,9 a 38,4%), lacrimejamento (29,2% IC 95% 21,5 a 37,8%) e sensação de corpo estranho (26,9%, IC 95% 19,5 a 35.4%), os quais estão relacionados a doenças da superfície ocular. A lista de sinais e sintomas com suas respectivas frequências estão listadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Sintomas oculares

Sintomas Oculares	n (%)	IC 95%
Ardência	44 (33,8)	26 - 42
Prurido Ocular	40 (30,8)	23 - 38
Lacrimejamento	38 (29,2)	21 - 38
Sens. Corpo estranho	35 (26,9)	19 - 35
Assintomático	29 (22,3)	15 - 30
Visão embaçada	24 (18,5)	12 - 26
Dor ocular	23 (17,7)	11 - 25
Cefaleia	16 (12,3)	7 - 19
Xeroftalmia	13 (10)	5 - 16
Fotofobia	8 (6,2)	3 - 12
Escotomas	8 (6,2)	3 - 12
Diplopia	4 (3,1)	1 - 8

5.2.2 Olho seco: testes diagnósticos

A média dos resultados do teste de Shirmmer I foram 20.02 ($\pm 9,1$) em olho direito e 19.69 (± 8.8) em olho esquerdo. A variação dos resultados em olho direito foi de 2 a 35 mm. No olho esquerdo, essa variação foi de 4 a 35mm. A frequência de resultados positivos do teste de Shirmmer I ($< 10\text{mm}$ em 5 minutos) foi de 15,4%⁽²³⁾ em olho direito e 16,2%⁽²⁴⁾ em olho esquerdo. A média dos valores do T BUT test foram 9,3 ($\pm 6,5$) em olho direito e 8,5 ($\pm 6,4$) em olho esquerdo. Os valores médios do teste de Rosa Bengala em olho direito foi de 2,72 ($\pm 1,6$) e em olho esquerdo 3,06 ($\pm 1,7$).

Tabela 4 – Testes diagnósticos para Olho seco

Testes	Olho direito	Olho esquerdo
T Shirmmer I	20,02 mm (9,1)	19,69 mm(8,8)
T Rosa Bengala	2,72 (1,6)	3,06 (1,7)
T BUT	9,3 seg (6,5)	8,5 seg (6,4)

5.3. Comorbidades e critérios de gravidade

Em 109 pacientes (83,8%), existia pelo menos uma comorbidade associada à psoríase, sendo as mais frequentes hipertensão arterial sistêmica (38.5%), hipercolesterolemia (36,2%) e obesidade (31,5%). Somente 16,2% (21 indivíduos) não apresentavam comorbidades no momento do estudo. Esses dados estão detalhados na Tabela 5.

Tabela 5 – Comorbidades

Comorbidades	n (%)
Hipertensão Arterial sistêmica	50 (38,5)
Hipercolesterolemia	47 (36,2)
Obesidade	41 (31,5)
Tabagismo (passado)	39 (30)
Alcoolismo	30 (23,1)
Ausente	21 (16,2)
Depressão	15 (11,5)
Diabetes Mellitus	13 (10)
Outras	11 (8,5)
Tabagismo (atual)	9 (6,9)
Doenças Cardiovasculares	7 (5,4)
Neoplasia	2 (1,5)

O couro cabeludo foi a região com maior frequência de lesões, em 88 pacientes (67.7%), seguido por lesão ungueal (59,2%) e facial (40,8%). Diagnóstico prévio de artrite psoriática foi observado em 40 (30.8%) dos indivíduos. Esses dados estão ilustrados na Tabela 6.

Tabela 6 – Critérios de gravidade

Critérios de gravidade	n (%)
Lesão couro cabeludo	88 (67,7)
Lesão ungueal	77 (59,2)
Lesão facial	53 (40,8)
Artrite psoriática	40 (30,8)

5.4 Tratamentos

O tipo de tratamento e sua frequência observada (uso atual e prévio) para psoríase estão demonstrados na Tabela 7. A maioria dos indivíduos 92.3% faziam uso de pelo menos uma medicação e somente 7,7%(10 pacientes) não estavam

utilizando nenhuma forma de tratamento no momento da avaliação. Os percentuais de 20,3% estavam em uso de 2 ou mais modalidades terapêuticas concomitantemente, sendo a combinação mais frequente corticosteroides tópicos e calcipotriol (12,3%, 16 pacientes). Metotrexato foi a medicação sistêmica mais utilizada (58 pacientes; 44.6%), faziam uso da medicação isolada ou em combinação com outra droga tópica ou sistêmica.

Tabela 7 – Tratamentos prévio e atual

Tratamento	Atual n (%)	Prévio n (%)
Corticoide tópico	72 (55,4)	44 (33,8)
Coaltar	56 (43,1)	21 (16,2)
Metotrexato	50 (38,5)	58 (44,6)
Acitretina	39 (30)	20 (15,4)
Calcipotriol	25 (19,2)	18 (13,8)
Ciclosporina	21 (16,2)	5 (3,8)
Fototerapia	21 (16,2)	11 (8,5)
Inflixmab	3 (2,3)	10 (7,7)
Etarnecepte	1 (0,8)	7 (5,4)
Adalimumabe	1 (0,8)	1 (0,8)

5.5 Análise univariada

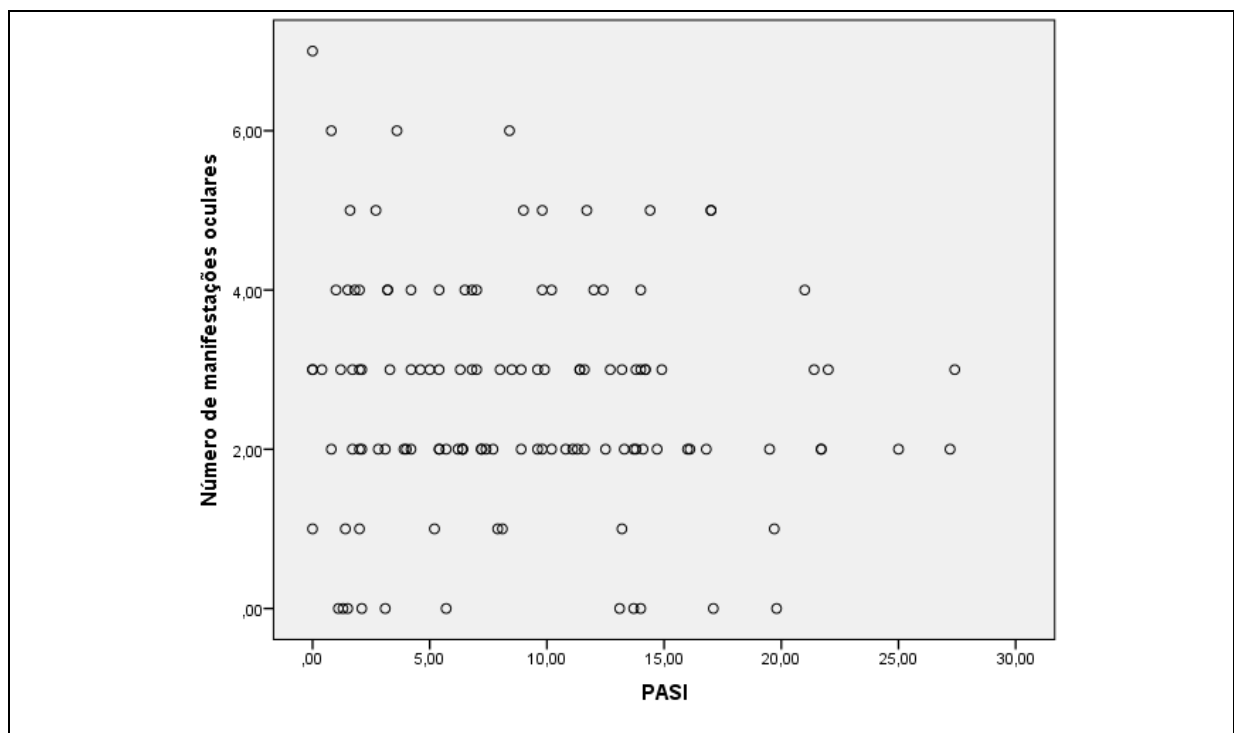
Foram testadas associações entre a Disfunção de Glândula de Meibômio e Síndrome de Olho Seco (descritas como as manifestações mais prevalentes), e algumas variáveis listadas na Tabela 8.

Tabela 8 – Análise Univariada- Fatores associados à DGM e Síndrome de Olho seco

Variáveis	Disfunção de Glândula Meibômio		Síndrome de Olho Seco	
	n (%)	p-valor	n (%)	p-valor
Sexo		0,067		0,765
Masculino	46 (66,7)		31 (44,9)	
Feminino	31 (50,8)		29 (47,5)	
Tipo de psoríase		0,245		0,339
Vulgar	70 (60,9)		51 (44,3)	
Palmo-plantar	4 (44,4)		4 (44,4)	
PASI (pontos)		0,055		0,014
< 10	44 (53,0)		45 (54,2)	
>10	33 (70,2)		15 (31,9)	
Lesão em couro cabeludo		0,738		0,083
Sim	53 (60,2)		36 (40,9)	
Não	24 (57,1)		24 (57,1)	
Lesão ungueal		0,344		0,869
Sim	43 (55,8)		36 (46,8)	
Não	34 (64,2)		24 (45,3)	
Lesões faciais		0,190		0,869
Sim	35 (66,0)		24 (45,3)	
Não	42 (54,5)		36 (46,8)	
Artrite psoriática		0,613		0,333
Sim	25 (62,5)		21 (52,5)	
Não	52 (57,8)		39 (43,3)	
Acitretina (uso atual)		0,040		-
Sim	16 (80,0)		-	-
Não	61 (55,5)		60 (46,2)	
Calcipotriol (uso prévio)		0,058		0,837
Sim	19 (76,0)		12 (48,0)	
Não	58 (55,2)		48 (45,7)	
Coaltar (uso prévio)		0,005		0,029
Sim	41 (73,2)		32 (57,1)	
Não	36 (48,6)		28 (37,8)	
Metotrexato (uso prévio)		0,048		0,453
Sim	35 (70,0)		21 (42,0)	
Não	42 (52,5)		39 (48,8)	

A proporção de indivíduos com PASI >10 (doença severa) portadores de Disfunção de Glândula de Meibômio (DGM) foi maior que a proporção de indivíduos com o PASI <10 pontos (leve a moderada), sendo respectivamente 70,2% e 53 %, $P=0,05$. Algumas opções terapêuticas, além do PASI, estavam significativamente associadas à deficiência de glândula de Meibômio, como o uso atual de acitretina (80% dos usuários de Acitretina tinham DGM enquanto 61% dos que não utilizavam a droga tinham DGM, $p=0,05$), uso prévio de Calcipotriol (76% dos usuários de Calcipotriol *versus* 55% que não utilizavam a droga tinham DGM, $p=0,05$), Coaltar (73,2% dos usuários de Coaltar *versus* 48,6% dos que não utilizavam a droga tinham DGM, $p<0,05$) e Metotrexato (70% dos usuários de MTX *versus* 52% dos que não utilizavam a droga tinham DGM, $p<0,05$). A presença de olho seco foi positivamente associada ao PASI, sendo a proporção desta em indivíduos com PASI >10 (31,9%), foi menor que a proporção de indivíduos com o PASI < 10 pontos (54,2%), $P<0,05$, e uso prévio de Coaltar (57,1% dos usuários de Coaltar *versus* 37,8% dos que não utilizavam a droga tinham a doença, $p<0,05$). Realizando o teste de correlação de Pearson entre os valores numéricos do PASI e número de manifestações oculares, não foi observada correlação linear entre as duas variáveis com coeficiente de correlação $r = -0,08$.

Gráfico 1 – Correlação Linear de Pearson entre número de manifestações oculares e valor numérico do PASI.



5.6 Preditores de alterações oculares

As variáveis que apresentaram associação com Disfunção de Glândula de Meibômio e Síndrome de Olho seco com $p < 0.20$ e que apresentavam plausibilidade biológica, entraram em modelo de regressão logística para identificar preditores independentes destas alterações. Para Disfunção de Glândulas de Meibômio, as variáveis foram: lesão facial ($p=0,19$), PASI ($p=0,05$), sexo ($p=0,06$), uso atual de Infliximab ($p=0,16$), corticoide ($p=0,05$), Acitretina ($p=0,04$) e Ciclosporina ($p=0,05$). Para Síndrome de Olho Seco, as variáveis foram: lesão em couro cabeludo ($p=0,08$), PASI ($p=0,14$) e uso atual de acitretina ($p=0,17$). Neste modelo, o uso atual de Acitretina esteve independentemente associada a Disf de Gl de Meibômio. A chance de Disf de Gl de Meibômio foi 3,5 vezes maior quando os pacientes estavam em uso de Acitretina (OR =3,5, IC 95% 1,09-11,17, $p < 0,05$). Por outro lado, o PASI mostrou-se fator protetor contra Síndrome de Olho Seco (OR=0,39, IC 95% 0,18- 0,8, $p < 0,01$). Os resultados da regressão estão listados nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9 – Regressão logística – preditores independentes para DGM

Variável	p	OR	IC 95%
Sexo	0,06		
Lesão Facial	0,19		
PASI >10	0,05		
Corticoide tópico atual	0,05		
Acitretina atual	0,03	3,5	1,09-11,1
Ciclosporin atual	0,05		
Infliximab atual	0,16		

Tabela 10 – Regressão logística – preditores independentes para síndrome de olho seco

	p	OR	IC 95%
Acitretina atual	0,17		
Lesão em couro cabeludo	0,08		
PASI >10	0,01	0,39	0,18-0,83

6 DISCUSSÃO

No presente trabalho envolvendo 130 pacientes portadores de psoríase, 90,8% destes apresentam pelo menos uma anormalidade ocular. A disfunção de glândula de Meibômio (59,2%) e a síndrome de olho seco (46,2%) foram as mais prevalentes. A frequência dessas duas doenças oculares na população geral é de 3-5% e 8-20%^(16,53,54) respectivamente, sugerindo que os portadores de psoríase tenham maior prevalência dessas doenças. Esses achados podem ser reforçados por uma prevalência maior de sintomas oculares relatados e associados a doenças de superfície como: ardência, prurido, lacrimejamento e sensação de corpo estranho.

Os resultados deste estudo representam os números mais recentes e maiores sobre a prevalência de doenças oculares, envolvendo todas as formas clínicas da psoríase em adultos, em centro de referência da doença, na população brasileira. Em um estudo recente de portadores de psoríase vulgar em Singapura, Chandran e cols.⁽⁵⁵⁾ demonstram prevalência de 67% em anormalidades oculares, e em 20% dos indivíduos há mais de uma doença ocular⁽⁴⁾. A maioria dos dados presentes na literatura representam pequenos estudos, geralmente em populações com formas clínicas específicas da doença⁽⁵⁵⁾. A detecção de alta prevalência de doenças oculares em psoriásicos neste estudo e em poucos estudos recentes não parece ser coincidência, e pode ser explicada pela melhoria dos testes diagnósticos.

Em um estudo prévio, Zengin e cols.⁽⁶⁴⁾, demonstraram uma alta prevalência de disfunção de glândula de Meibômio em pacientes psoriásicos quando comparado aos controles⁽⁶⁴⁾. Na população estudada, observa-se uma alta prevalência desta comorbidade (59,2%), com grandes índices de obstrução ductal e espessamento da secreção meibomiana. Essa doença representa uma anormalidade crônica e difusa das glândulas de Meibômio palpebrais, promovendo alterações quali e quantitativa da secreção glandular com conseqüente instabilidade do filme lacrimal e olho seco do tipo evaporativo. Essa alteração do filme lacrimal resultaria em inflamação da superfície ocular e sintomas oculares com irritação, borramento visual e xeroftalmia, o que pode promover impacto negativo nas suas atividades individuais^(53,56).

Jester e cols.⁽⁵⁷⁾, usando modelos animais de Disfunção de Glândula de Meibômio mostram queratinização ao longo do ducto glandular⁽⁵⁷⁾. Adicionalmente, o

padrão de imunofluorescência encontrado nos ductos glandulares são semelhantes aos do epitélio em lesões psoriásicas da face e região palpebral⁽⁵⁸⁾. Isso pode explicar a alta prevalência dessa doença em portadores de psoríase, principalmente nas formas mais graves da doença, onde o envolvimento facial é frequente⁽⁵⁸⁾.

A síndrome de olho seco já foi investigada como sendo um processo primário em pacientes com psoríase, como descrito por Gudmundsen e cols.⁽⁶⁵⁾, com sua prevalência estimada em 18%. Essa também pode ser considerada secundária a comorbidades oculares que podem ocorrer na psoríase, com a blefarconjuntivite crônica (DGM). No presente estudo, a síndrome de olho seco apresenta uma prevalência mais elevada, em torno de 46,2% dos pacientes. Não foram encontradas associações com as modalidades terapêuticas, como em Chandran e cols.⁽⁵⁵⁾, exceto uma curiosa associação com uso prévio de Coaltar ($p < 0,05$). Essa associação parece decorrer de um uso combinado do Coaltar com outras drogas, e não representaria uma relação consistente. Não se observa na literatura atual referências sobre efeitos colaterais relacionados ao uso tópico do Coaltar, além da ausência de razões patofisiológicas para essa, sendo necessários estudos longitudinais robustos para testar essa hipótese.

A deficiência do componente aquoso do filme lacrimal está presente em algumas doenças imunomediadas, como a psoríase. A patogênese da síndrome de olho seco e psoríase não são completamente entendidos. Na síndrome de olho seco, existe infiltração de células T na superfície ocular e secreção de algumas citocinas inflamatórias, causando metaplasia escamosa das células epiteliais da superfície ocular e diminuição da diferenciação de células caliciformes. Semelhante à síndrome de olho seco, as células T nos queratinócitos da pele de pacientes psoriásicos induzem inflamação imunomediada, desencadeando a doença. Já foi demonstrado em alguns estudos sobre psoríase, que a histopatologia da superfície ocular é semelhante à pele, com menos paraqueratose⁽⁶⁰⁾.

A associação entre a psoríase e a síndrome de olho seco já foi também explicada pela deficiência de L-arginina e aumento da β -defensina. A concentração de L-Arginina apresenta-se diminuída na pele de psoriásicos, sendo demonstrada por uma diminuição marcante do transportador de L-arginina na camada Granulomatosa pelos Psoriásicos. A deficiência de L-Arginina em doenças sistêmicas são significativamente associadas a olho seco^(61;62).

Estudos têm demonstrado papel importante de células Th-17 na patogênese de algumas condições da superfície ocular e a presença de IL-17 presente no filme lacrimal não somente em doenças sistêmicas autoimunes, mas também em outras, como síndrome de olho seco e Disfunção de Glândula de Meibômio^(57,66,68). A IL-17 estimula a secreção pelas células imunológicas estromais e epiteliais de algumas citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- alfa, IL-1, IL-8 e metaloproteinase-9, o que tornaria os pacientes portadores de desordens inflamatórias sistêmicas mais propensas a doenças oculares⁽⁵⁹⁾.

Não foram observadas relações estatisticamente significantes entre as características da população como sexo, idade, duração e tipo da psoríase, tempo de diagnóstico, topografia das lesões e a taxa de prevalência de doenças oculares. O envolvimento facial e palpebral na psoríase não é uma condição comumente observada⁽⁴⁵⁾. Não se encontrou associação entre o envolvimento facial e o número de manifestações oculares. Esse achado é consistente com dados de publicações prévias. O pequeno número de casos das demais formas de psoríase que não a psoríase vulgar parece ser um limitador nesses resultados⁽⁴⁵⁾.

Alguns resultados fazem referência sobre a relação entre a severidade da doença e a frequência de doenças oculares. Não existe consenso entre o aumento da prevalência de manifestações oculares com o aumento do PASI^(55,45). Não se observou correlação linear entre essas duas variáveis, mas o estudo demonstra uma associação entre as duas mais frequentes manifestações (DGM e síndrome de olho seco) e a severidade da doença (PASI). Esses resultados sugerem que doenças oculares podem ser encontradas em todos os casos de psoríase, independente da severidade da doença.

No presente estudo, evidenciou-se uma associação entre o uso de Acitretina e a Disfunção de Glândula de Meibômio, estando essa caracterizada como preditor independentemente dessa alteração⁽²³⁾. Os efeitos oculares mais conhecidos com o uso de Retinoides são olho seco, irritação ocular e blefaroconjuntivite. Existem descrições de perda de cílios e Síndrome de pseudotumor cerebral em alguns casos⁽³⁹⁾. Apesar de conhecida a associação entre o uso de retinoides e a síndrome de olho seco, neste estudo, não sendo demonstrada uma associação significativa entre os usuários de Acitretina. Isso apoia a hipótese de que o olho seco em

psoriásicos pode decorrer de um *status* de doença inflamatória crônica própria e ou instabilidade do filme lacrimal⁽⁶³⁾.

A baixa prevalência de uveíte na população estudada confirma dados previamente conhecidos na literatura⁽²⁵⁾. Existe maior prevalência dessa, em populações portadoras da forma artropática da psoríase, e portadores de HLA B-27, sendo mais frequente no sexo feminino, diferindo das outras espondilartropatias. Pelo seu grande potencial em desenvolver complicações oculares, muitas delas graves, merece uma grande importância na sua identificação, principalmente por ter uma apresentação crônica e oligossintomática⁽²³⁾.

Todos esses achados sugerem uma alta prevalência de doenças oculares em portadores de psoríase e, algumas dessas, associadas a possibilidades terapêuticas empregadas. Não existe consenso no manejo dessas condições neste grupo de pacientes. Assim como descrito em outros estudos, sugere-se exame oftalmológico de rotina nesta população, especialmente nos portadores das formas mais graves da doença e indivíduos com sintomas oculares. Esta conduta permitiria detectar formas subclínicas de envolvimento ocular, prevenindo futuras complicações.

A alta prevalência de comorbidades oculares na população estudada, detectadas por avaliação especializada e criteriosa ressalta a grande relevância do estudo. Destaca-se a grande importância deste trabalho em abrir precedentes para o melhor entendimento das correlações entre a psoríase, as possibilidades terapêuticas e as manifestações oculares, criando fundamento teórico para futuros estudos epidemiológicos e pesquisas em ciências básicas.

7 CONCLUSÃO

1) Neste estudo descritivo, observou-se a alta frequência de manifestações oftalmológicas em indivíduos com Psoríase, o que gera a hipótese de interação etiopatogênica entres essas condições.

2) A análise preliminar de fatores predisponentes sugere que certos tratamentos utilizados para a psoríase podem ser mediadores do surgimento de alterações oftalmológicas.

8 RELATO DA EXPERIÊNCIA DO PROCESSO DE PESQUISA

Desde a conclusão do curso de medicina, da residência médica, especializações e participações em congressos, percebi que a minha formação necessitava de um complemento. Precisava melhorar meu senso crítico em relação à magnitude de informações que recebia a cada ano em minha especialidade. Além do fato de trabalhar em Hospital Universitário e participar da formação acadêmica de alunos do curso de Medicina e residentes em Oftalmologia da UFBA, necessitava desenvolver habilidades em pesquisa científica. Sabia que a pós-graduação seria o caminho a percorrer.

Já estava preparado para realizar um curso de pós-graduação em São Paulo, à época do término da residência médica. Porém, devido à aprovação no Concurso da UFBA em 2005, precisei retornar a Salvador e assumir o cargo de médico, abandonando temporariamente esse sonho. Em 2012, ao ser abordado por alunos da Liga Acadêmica de Dermatologia da UFBA, durante uma aula da graduação, enxerguei uma nova oportunidade para a realização do Mestrado. Após o desenvolvimento do projeto, a respectiva aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e iniciada a coleta dos dados, comecei a enxergar os primeiros resultados do trabalho. Achei que seria esse o melhor momento para tentar vaga em um curso de pós-graduação.

Depositei todas as minhas expectativas no curso da Bahiana que, pela tradição, reconhecimento, excelente corpo docente, programa vasto e cronograma bastante acessível, visualizei como o caminho ideal para essa nova etapa. Tive o apoio do Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia, que após conhecer o projeto, estimulou-me a participar da seleção do curso. Ingressei, assim, no Curso de Mestrado de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública em 2013.

Uma experiência única o retornar às salas de aula da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, local que frequentei há exatos 14 anos, como aluno do curso de Medicina – tendo ingressado em 1995, quando as instalações ainda eram restritas ao *Campus* de Nazaré. Voltar a ter colegas de sala, grupos de estudo, aulas práticas, dúvidas, apreensão quanto a resultados de prova, número de faltas, etc.,

tudo isso fez-me retornar a uma época momentaneamente esquecida e de boas recordações.

Ao analisar os dados dos primeiros 50 pacientes atendidos, ficamos surpresos com os resultados da pesquisa. Realmente a nossa pergunta já estava sendo respondida. Resolvemos assim apresentar tais resultados e alguns prêmios foram recebidos. Para exemplificar, esse foi um trabalho premiado em segundo lugar na categoria investigação científica – XVII Jornada Baiana de Dermatologia (2012), primeiro lugar de investigação científica no Prêmio Prof. Fernando Terra, Sociedade Brasileira de Dermatologia e Galderma (2012) e premiação no Poster Exhibit Scholarship – 71 st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (2013). Foi também apresentado no 22nd EADV Congress, em Outubro de 2013, em Istambul. Pela primeira vez eu estava conduzindo um trabalho científico, e não atuando somente como coparticipante. Era responsável, com orientação, por mudanças nas estratégias previamente traçadas, por novas análises a serem realizadas.

À medida que o aprendizado foi se consolidando e a compreensão deste processo intenso de trabalho foi se interiorizando, a tarefa simplificou-se. Iniciei a etapa de preparar a dissertação, novas ideias e interpretações aparecendo, e a tese tomando forma e conteúdo. Agora existe um sentimento de satisfação, vitória e até mesmo orgulho, que superam aquelas dúvidas e inseguranças inicialmente percebidas.

Neste processo, foi impossível separar o ganho alcançado com o percurso de pesquisa e os fundamentos adquiridos na Pós-Graduação de Medicina e Saúde Humana. Experiência motivadora que nos permite entender o quanto o exercício da ciência contribui para a construção de uma visão madura no exercício profissional, estimulando o uso racional do julgamento clínico e de seus desdobramentos diretos, até a busca de melhores evidências para a prática médica.

9 PERSPECTIVAS

Embora o envolvimento ocular na psoríase seja objeto de estudo há relativamente muito tempo, pouca investigação foi realizada no que diz respeito à sua etiopatogenia. Em relação à síndrome de olho seco, uma das mais prevalentes manifestações descritas, algumas investigações como a medida da osmolaridade e a composição do filme lacrimal (dosagem de eletrólitos, imunoglobulinas, etc.) aliadas à citologia de impressão conjuntival (com avaliação da morfologia e densidade das células epiteliais e caliciformes e suas densidades) parecem ajudar a esclarecer dúvidas sobre sua fisiopatologia, permitindo melhor abordagem clínica.

Como a psoríase é considerada uma desordem inflamatória sistêmica imunomediada, o perfil imunológico desses pacientes com maior prevalência de doenças oculares parece ser um dado importante para estabelecer os perfis de psoriásicos que se beneficiariam de uma triagem oftalmológica rotineira.

Sabe-se que um aumento do tamanho amostral poderia aumentar o poder estatístico do estudo em detectar diferenças que influenciariam nos resultados das associações entre as oftalmopatias, os tipos de psoríase, as características da população, além de algumas opções de tratamentos disponíveis, assim como a utilização de um grupo controle que permitiria caracterizar melhor as diferenças entre os grupos.

Aproveitando o elo criado pelo estudo, entre os serviços de Oftalmologia e Dermatologia, seria de valiosa contribuição a elaboração de projetos de pesquisa sobre manifestações oculares em grupos de psoriásicos na população infantil e em outras dermatoses.

REFERÊNCIAS

- 1) Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology*, London: Mosby; 2003.
- 2) Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Paller A, Gilchrest B, Leffell D, editores. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*, 7th ed., New York: McGraw-Hill; 2008.
- 3) Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatology*. 1974;148(1):1-18.
- 4) Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1527-34.
- 5) Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005; 141(12):1580-4.
- 6) Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):61-7.
- 7) Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1559-65.
- 8) Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20(2):52-55.
- 9) Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(S2):2-9.
- 10) Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol*. 1995;132(2):236-44.
- 11) Werner B. Avaliação histopatológica e imuno-histoquímica comparativa de biópsias de pele de pacientes com psoríase antes e após tratamento com acitretina. Curitiba. Tese [doutorado em Saúde da criança e do adolescente] - Universidade Federal do Paraná (UFPR); 2006.
- 12) Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. *Dermatology*. Londres: Elsevier Limited; 2003. p.125-49.
- 13) Fitzpatrick TB, Katz SI, Goldsmith LA, Austen KF, Wolff K, Eisen AZ, et al. Epiderme: doenças de inflamação persistente, cinética celular e diferenciação. In: *Tratado de dermatologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2005; 1: 495-521.
- 14) Nickoloff BJ, Bonish BK, Nestle FO. Viewpoint 2. *Exp Dermatol*, 2005;14:72-74.
- 15) Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866-73.
- 16) Rehal B, Modjtahedi BS, Morse LS, Schwab IR, Maibach HI. Ocular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 (6):1202-12.

- 17) Rosenbaum JT. Role of autoinflammation in the development of non-infectious uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2010 Set; 88 (s246):0-0.
- 18) Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA, Dekker-Saeyns AJ, Luyendijk L, Kijlstra A, et al. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32(9):2568-78.
- 19) Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Uveítes Posteriores Não-infecciosas. [citado em 25 set. 2010]. Disponível em: <http://www.saude.org.br/>.
- 20) Dimantas MAP, Careen L, Muccioli C. Uveítes anteriores associadas a doenças sistêmicas. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2003; 66(2): 235-238.
- 21) Wollina U, Unger L, Heinig B, Kittner T. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2010; 23(2):123-36.
- 22) Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115(1):61-4.
- 23) Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59(1):67-70.
- 24) Oréfice F. Uveítes: Clínica e Cirúrgica. 2ed. São Paulo: Cultura Médica; 2005, 1480 p.
- 25) Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1976; 35(4):354-6.
- 26) Queiro R, Torre JC, Belzunegui J, González C, De Dios JR, Unanue F, et al. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis-related uveitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):264-70.
- 27) Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNF α treatment. *Autoimmun Rev.* 2007;7(1):35-41.
- 28) Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2317-23.
- 29) Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3248-52.
- 30) Steiner G, Arffa RC. Psoriasis, ichthyosis, and porphyria. *Int Ophthalmol Clin.* 1997 Spring;37(2):41-61.
- 31) David DS, Berkowitz JS. Ocular effects of topical and systemic corticosteroids. *Lancet.* 1969;294(7612), 149-51.
- 32) Shiono H, Oonishi M, Yamaguchi M, Sakamoto F, Umetsu A. Posterior subcapsular cataracts associated with long-term oral corticosteroid therapy. Ophthalmologic observations indicate these are frequent though clinically unsuspected. *Clin Pediatr (Phila).* 1977;16(8):726-8.
- 33) Fürst C, Smiley WK, Ansell BM. Steroid cataract. *Ann Rheum Dis.* 1966;25(4):364-8.

- 34) Armaly MF. Effect of Corticosteroids on Intraocular Pressure and Fluid Dynamics I. The Effect of Dexamethasone in the Normal Eye. *Arch Ophthalmol.* 1963;70:482-91.
- 35) Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin.* 1992;10(3):505-12.
- 36) Zugerman C, Saunders D, Levit F. Glaucoma from topically applied steroids. *Arch Dermatol.* 1976;112(9):1326-36.
- 37) Bigby M, Stern RS. Adverse reactions to isotretinoin. A report from the Adverse Drug Reaction Reporting System. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 18(3):543-52.
- 38) Weleber RG, Denman ST, Hanifin JM, Cunningham WJ. Abnormal retinal function associated with isotretinoin therapy for acne. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(6):831-7.
- 39) Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):299-305.
- 40) Lerman S, Megaw J, Gardner K. Psoralen--long-wave ultraviolet therapy and human cataractogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982;23(6):801-4.
- 41) Stern RS. Ocular lens findings in patients treated with PUVA. Photochemotherapy Follow-Up-Study. *J Invest Dermatol.* 1994;103(4):534-8.
- 42) Parrish JA, Chylack LT, Woehler ME, Cheng HM, Pathak MA, Morison WL, et al. Dermatological and ocular examinations in rabbits chronically photosensitized with methoxsalen. *J Invest Dermatol.* 1979; 73(3):250-5.
- 43) Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):231-7.
- 44) Hammershøy O, Jessen F. A retrospective study of cataract formation in 96 patients treated with PUVA. *Acta Derm Venereol.* 1982;62(5):444-6.
- 45) Kilic B, Dogan U, Parlak AH, Goksugur N, Polat M, Serin D, et al. Ocular findings in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2013;52(5):554-9.
- 46) Karabulut AA, Yalvac IS, Vahaboglu H, Nurozler AB, Duman S. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in patients with psoriasis. *Cornea.* 1999;18(5):544-8.
- 47) Durrani K, Foster CS. Psoriatic uveitis: a distinct clinical entity? *Am J Ophthalmol.* 2005;139(1):106-11.
- 48) Huynh N, Cervantes-Castaneda RA, Bhat P, Gallagher MJ, Foster CS. Biologic response modifier therapy for psoriatic ocular inflammatory disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16(3):89-93.
- 49) Her Y, Lim JW, Han SH. Dry eye and tear film functions in patients with psoriasis. *Jpn J Ophthalmol.* 2013;57(4):341-6.
- 50) Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6125-30.
- 51) Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1969;82(1):10-4.

- 52) Bron AJ., Smith JA, Calonge M. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):108-52.
- 53) Tong L, Chaurasia SS, Mehta JS, Beuerman RW. Screening for meibomian gland disease: its relation to dry eye subtypes and symptoms in a tertiary referral clinic in singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;;51(7):3449-54.
- 54) Nishiwaki-Dantas MC. Olho Seco. *Arq Bras Oftalmol.* 1999; 62(1):101-5.
- 55) 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.
- 56) Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(4), 1922-1929.
- 57) Jester JV, Nicolaidis N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; 30(5):936-45.
- 58) Bernhard JD. Is eyelid involvement a sign of severe psoriasis? *Dermatology.* 1987; 174(3), 151-152.
- 59) Kang MH, Kim MK, Lee HJ, Lee HI, Wee WR, Lee JH. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J Korean Med Sci.* 2011;26(7):938-44.
- 60) Cordero-Coma M, Anzaar F, Sobrin L, Foster CS. Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007; 15(2):99-104.
- 61) Rahman A, Yahya K, Ahmed T, Sharif-UI-Hasan K. Diagnostic value of tear films tests in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2007; 57(12):577-81.
- 62) Jäger K, Garreis F, Posa A, Dunse M, Paulsen FP. Functional relationship between cationic amino acid transporters and beta-defensins: implications for dry skin diseases and the dry eye. *Ann Anat.* 2010; 20;192(2):65-9.
- 63) 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; 57(6):299-303.
- 64) Zengin N, Tol H, Balevi S, Gündüz K, Okudan S, Endoğru H. Tear film and meibomian gland functions in psoriasis. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74(4):358-60.
- 65) Gudmundsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(2 Pt 1):211-4.
- 66) De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, Pitcher JD, Fang B, Zheng X, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol.* 2009;2(3):243-53.
- 67) Chauhan SK, El Annan J, Ecoiffier T, Goyal S, Zhang Q, Saban DR, et al. Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. *J Immunol.* 2009;182(3):1247-52.
- 68) Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(1):90-100.

- 69) Schimitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210: 194-9.
- 70) Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of ten. *Br J Dermatol* 2005; 152(5), 861-867.
- 71) Lemp MLA, Michael A, and Nichoels KK. Blepharitis in the United States 2009 a survey based perspective on prevalence and treatment. *The ocular surface*, 2009; 7(2):S1-S14.

ANEXOS

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Título do Projeto: Prevalência de Manifestações Oculares em Adultos Portadores de Psoríase

Dados de identificação

Pesquisador Responsável: Prof^ª. Dr^ª. Ivonise Follador, Dr. Ricardo Danilo Chagas Oliveira

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Universidade Federal da Bahia.

Nome do voluntário: _____.

Idade: _____ anos. **R.G.:** _____.

Endereço: _____.

Declaro que permito a minha participação como paciente em um estudo sobre “*Manifestações Oftalmológicas em Adultos Portadores de Psoríase no Ambulatório de Referência em Psoríase do Complexo HUPES – UFBA*”, disponibilizando meus dados registrados hoje e durante o meu acompanhamento no Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos. Eu fui esclarecido (a) que a psoríase é uma doença de longa duração e que pesquisas recentes levam a crer que ela possivelmente se associa com a alterações na visão. Estou ciente de que o estudo visa comparar a frequência de manifestações oftalmológicas em portadores de psoríase e analisar a associação existente entre a sua ocorrência, a gravidade da psoríase e as medicações utilizadas no seu tratamento.

O estudo inclui a coleta de dados do paciente que já seriam realizados na sua consulta de rotina, acrescidos do preenchimento de um questionário e do exame oftalmológico. Foi-me garantido que todas as informações serão mantidas em sigilo e o paciente terá o direito de consultar/obter cópias delas.

A participação no estudo é voluntária, e o indivíduo que optar por não fazer parte da pesquisa não precisará dar nenhuma explicação aos pesquisadores.

Qualquer dúvida, poderá contatar a Dra. Ivonise Follador pelo telefone (71) 3339-6154, o Serviço de Dermatologia do Ambulatório Magalhães Neto, Dr. Ricardo Danilo Chagas Oliveira pelo telefone (71) 3283-8374, o serviço de Oftalmologia do Ambulatório Magalhaes Neto ou o Dr. Roberto Badaró (Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa) pelo telefone (71) 3203-2740.

CASO VOCÊ TENHA DIFICULDADE PARA LER (SIM ou NÃO) O QUE ESTÁ ESCRITO ACIMA, DEVE ATESTAR TAMBÉM QUE O(A) DR(A). _____, QUANDO DA LEITURA PAUSADA DESSE DOCUMENTO, ESCLARECEU TODAS SUAS DÚVIDAS E PARA CONCORDAR EM PARTICIPAR DO ESTUDO, VOCÊ DEVERÁ COLOCAR ABAIXO A IMPRESSÃO DO SEU DEDO POLEGAR.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário(a), do projeto de pesquisa acima descrito.

Salvador, _____ de _____ de _____

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

Anexo 2 - Formulário de Coleta de Dados

Nº. do Questionário: _____

Data: ____/____/____

Anexo 2.1: Questionário

Questionário

Manifestações Oftalmológicas em Pacientes com Psoríase Atendidos no Ambulatório de Referência em Psoríase do Complexo HUPES – UFBA

Identificação:

Nome: _____, Nº. do Prontuário: _____.
 Gênero: M F. Idade: _____ anos. (Data de nascimento: ____/____/____). IMC: _____.
 Tempo de diagnóstico em meses: _____; Idade ao diagnóstico: ____ anos).

Avaliação Dermatológica

❖ Tipo da Psoríase:

- Vulgar Gutata Invertida
 Palmo-plantar Pustulosa Eritrodérmica

❖ Psoríase – Critérios de Gravidade & Índices de Avaliação:

- Acometimento ungueal Artrite psoriásica diagnosticada
 Acometimento do couro cabeludo (Se NÃO: há artralgia? Sim Não)
 Acometimento facial

DLQI: _____ pontos PDI: _____ pontos PASI: _____ pontos

❖ Psoríase – Terapêutica(s) Atual(is):

- Corticoides Tacrolimus Ciclosporina Ustekinumabe
 Calcipotriol Pimecrolimus Etarnecepte Fototerapia
 Coaltar Metotrexato Infiximabe
 Antralina Acitretina Adalimumabe

❖ Psoríase – Terapêutica(s) Anterior(es):

- Corticoides Tacrolimus Ciclosporina Ustekinumabe
 Calcipotriol Pimecrolimus Etarnecepte Fototerapia
 Coaltar Metotrexato Infiximabe
 Antralina Acitretina Adalimumabe

Avaliação Oftalmológica

❖ Sintomatologia e Sinais Presentes:

- Assintomático Fotofobia
 Sensação de corpo estranho Cefaleia
 Queimação ou ardência Diplopia
 Prurido Visão embaçada
 Xeroftalmia Escotomas
 Lacrimejamento excessivo Acuidade visual diminuída
 Dor ocular Hiperemia conjuntival

❖ Diagnóstico:

- Exame oftalmológico normal
 Uveíte
 Anterior (Se SIM: Irite Iridociclite) Posterior
 Bilateral Unilateral
 Aguda Crônica Aguda Recorrente
 Granulomatosa Não granulomatosa
 Catarata Esclerite Baixa acuidade visual
 Ceratite Glaucoma Outro(s)
 Conjuntivite Síndrome do olho seco (Citar: _____)

❖ **Outras Causas Infecciosas e Não Infecciosas de Uveíte:**

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Espondilite Anquilosante | <input type="checkbox"/> Doença de Lyme |
| <input type="checkbox"/> Retocolite Ulcerativa | <input type="checkbox"/> Toxoplasmose |
| <input type="checkbox"/> Doença de Behcet | <input type="checkbox"/> Toxocaríase |
| <input type="checkbox"/> Doença de Kawasaki | <input type="checkbox"/> Herpes zóster |
| <input type="checkbox"/> LES | <input type="checkbox"/> Herpes simples |
| <input type="checkbox"/> AIDS | <input type="checkbox"/> Histoplasmose ocular |
| <input type="checkbox"/> Sífilis | <input type="checkbox"/> Candidíase |
| <input type="checkbox"/> Tuberculose | |

Comorbidades

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> HAS | <input type="checkbox"/> Tabagismo atual |
| <input type="checkbox"/> DM | <input type="checkbox"/> <10 cigarros/dia |
| <input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia | <input type="checkbox"/> 10-20 cigarros/dia |
| <input type="checkbox"/> Obesidade | <input type="checkbox"/> >20 cigarros/dia |
| <input type="checkbox"/> Depressão | <input type="checkbox"/> Tabagismo passado |
| <input type="checkbox"/> Neoplasias (ou passado) | _____ anos-maço |
| <input type="checkbox"/> DCV | <input type="checkbox"/> Outra(s) |
| <input type="checkbox"/> Alcoolismo | (Citar: _____) |
| _____ doses/semana | |

Nº. do Questionário: _____ Data: ____/____/____
--

Anexo 2.2: Questionário (Avaliação Oftalmológica)**Questionário**

Manifestações Oftalmológicas em Pacientes com Psoríase Atendidos no Ambulatório de Referência em Psoríase do Complexo HUPES – UFBA

Identificação:

Nome: _____, Nº. do Prontuário: _____.
 Gênero: M F. Idade: _____ anos. (Data de nascimento: ____/____/____).

Avaliação Oftalmológica❖ **Sintomatologia e Sinais Presentes:**

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Assintomático | <input type="checkbox"/> Fotofobia |
| <input type="checkbox"/> Sensação de corpo estranho | <input type="checkbox"/> Cefaleia |
| <input type="checkbox"/> Queimação ou ardência | <input type="checkbox"/> Diplopia |
| <input type="checkbox"/> Prurido | <input type="checkbox"/> Visão embaçada |
| <input type="checkbox"/> Xeroftalmia | <input type="checkbox"/> Escotomas |
| <input type="checkbox"/> Lacrimejamento excessivo | <input type="checkbox"/> Acuidade visual diminuída |
| <input type="checkbox"/> Dor ocular | <input type="checkbox"/> Hiperemia conjuntival |

❖ **Diagnóstico:**

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Exame oftalmológico normal | |
| <input type="checkbox"/> Uveíte | |
| <input type="checkbox"/> Anterior (Se SIM: <input type="checkbox"/> Irite <input type="checkbox"/> Iridociclíte) | <input type="checkbox"/> Posterior |
| <input type="checkbox"/> Bilateral <input type="checkbox"/> Unilateral | |
| <input type="checkbox"/> Aguda <input type="checkbox"/> Crônica <input type="checkbox"/> Aguda Recorrente | |
| <input type="checkbox"/> Granulomatosa <input type="checkbox"/> Não granulomatosa | |
| <input type="checkbox"/> Catarata | <input type="checkbox"/> Síndrome do olho seco |
| <input type="checkbox"/> Ceratite | <input type="checkbox"/> Baixa acuidade visual |
| <input type="checkbox"/> Conjuntivite | <input type="checkbox"/> Outro(s) |
| <input type="checkbox"/> Esclerite | (Citar: _____) |
| <input type="checkbox"/> Glaucoma | |

Outras Causas Infecciosas e Não Infecciosas de Uveíte:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Espondilite Anquilosante | <input type="checkbox"/> Doença de Lyme |
| <input type="checkbox"/> Retocolite Ulcerativa | <input type="checkbox"/> Toxoplasmose |
| <input type="checkbox"/> Doença de Behcet | <input type="checkbox"/> Toxocaríase |
| <input type="checkbox"/> Doença de Kawasaki | <input type="checkbox"/> Herpes zóster |
| <input type="checkbox"/> LES | <input type="checkbox"/> Herpes simples |
| <input type="checkbox"/> AIDS | <input type="checkbox"/> Histoplasmose ocular |
| <input type="checkbox"/> Sífilis | <input type="checkbox"/> Candidíase |
| <input type="checkbox"/> Tuberculose | |

Assinatura do Pesquisador Responsável

Anexo 3 - Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Nº. do Questionário: _____

Data: ____/____/____

UNIDADE	Eritema	Infiltração	Descamação	Soma	x área % C	Produto	X Constante	Total
Cabeça	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,1	
Tronco	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,3	
MMSS	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,2	
MMII	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,4	
TOTAL								PASI = 0 a 72

Escala de avaliação de eritema, infiltração e descamação

- 0 = Ausente
- 1 = Leve
- 2 = Moderado
- 3 = Grave
- 4 = Muito grave

Escala de avaliação de área:

- 1- <10%
- 2- >10 e <30%
- 3- >30 e <50%
- 4- >50 e <70%
- 5- >70 e <90%
- 6- >90%

Anexo 4 - Artigo Submetido à Avaliação para Publicação

Ocular manifestations in adult patients with Psoriasis

Authors:

1. **Ricardo Danilo Chagas Oliveira**. Ophthalmologist at University Hospital Complex Professor Edgard Santos (HUPES) - Federal University of Bahia. Student of Master in Medicine and Human Health of Bahia School of Medicine and Public Health.
2. **Bruno de Oliveira Rocha**. Medical student at Federal University of Bahia.
3. **Ivonise Follador**. Doctor in Medicine and Medical Tutor and supervisor of Medical Residence in Dermatology Complex HUPES- UFBA
4. **Maria de Fatima Santos Paim de Oliveira**. Doctor in Medicine and Preceptor of Residence in Dermatology Medical Complex HUPES- UFBA
5. **Luis Claudio Lemos Correia**. Adjunct Professor in Graduation and post Graduate course of Bahia School of Medicine and Public Health.
6. **Felipe Santana da Silva Soares**. Medical student at Federal University of Bahia UFBA.

Ophthalmology Department of Complex HUPES – Federal University da Bahia

Corresponding Author: Ricardo Danilo Chagas Oliveira

Rua Waldemar Falcão 1695, apto 2001 Torre Sul, Horto Florestal, Salvador -Bahia.

CEP 40295-010.

Telephone: (71) 3334-8117, (71) 9184-8448

rdchagas@gmail.com

Abstract:

Psoriasis is a chronic inflammatory systemic disease that affects 1-3% of the world population. There are few data in the literature on ocular manifestations in patients with Psoriasis. **Objectives:** To identify the prevalence and factors associated with eye diseases in adults with Psoriasis. **Methods:** A cross-sectional analytical study was conducted. In dermatological evaluation the diagnosis was performed, the clinical form, the PASI measurement and site of the lesions. Full ophthalmological examination was conducted, including Schirmer-I test, Rose Bengala test, Break up test (TBUT). The results were analyzed using the chi-square test and associations were considered significant when $p < 0.05$. Performed Pearson linear correlation test between PASI and number of ocular changes. **Results:** Of the 130 patients evaluated, 118 (90.8%) had at least one eye abnormality, and Meibomian Gland Dysfunction (59.2%) and the Dry Eye Syndrome (56.2%) were the most frequent. There was statistically significant association between Meibomian Gland Dysfunction and PASI ($p = 0.05$), and some therapeutic modalities. The dry eye Syndrome was associated with PASI ($p < 0.05$). Current use of Acitretin was independent predictor of DGM (OR = 3.5, 95% CI 1.09 to 11.17, $p < 0.05$) and PASI protective factor for dry eye Sind. (OR = 0.39, CI 95% 0.18-0.8, $p < 0.01$). **Conclusions:** Data from this study represent one of the first information regarding ophthalmologic manifestations in psoriatic adults in Brazil. Because of the high prevalence of eye diseases in psoriatic individuals, routine ophthalmological assessment is suggested, thus preventing possible eye ocular complications.

Keywords: Ocular psoriasis, eye disease, psoriasis, Ocular surface.

INTRODUCTION:

Psoriasis is a chronic systemic inflammatory disease, predominantly of cutaneous manifestation, influenced genetic and environmentally mediated by the immune system that affects about 1-3% of the world population. There is no gender preference and it has two peaks of incidence (between 20-30 years and 50-60 years), and its beginning may occur at any age (Faber & Nall 1974).

Although its pathogenesis is not entirely clear, the activation of T cells and increasing activity of pro-inflammatory cytokines (particularly TNF- δ) is highlighted. It is classically associated with extracutaneous manifestations such as depression, arthritis, uveitis and cardiovascular disease and recently some studies have investigated its association with other comorbidities such as obesity, cancer, hypertension, insulin resistance, dyslipidemia, lymphomas, smoking, alcoholism and others (Gulliver 2008, Cristophers 2006).

Ocular inflammatory changes are commonly found in immune-mediated diseases, especially rheumatic diseases, including Arthropathic Psoriasis. Some ocular manifestations have been described in psoriatic patients (as complications of the disease and treatments) with data regarding its prevalence among different studies in different populations (Catsarou-Catsari et al., 1984). Its mean prevalence and widely quoted is around 10%. The abnormalities described include blepharitis, conjunctivitis, keratitis, dry eye, corneal abscesses, cataract, orbital myositis, symblepharon, uveitis and others (Friedlaender 1991, Chadran et al., 2007).

The lack of consistent data in the literature on the frequency of ocular complications in patients with psoriasis within Brazilian population, conducted to a

study in adults with Psoriasis in a Reference Center, in an attempt to clarify the nature and prevalence of these ocular abnormalities in patients with this dermatosis.

MATERIAL AND METHODS:

This is a cross-sectional study, descriptive in its primary objective and analytical as a secondary objective, which aims to describe the prevalence of ophthalmological manifestations in adult patients with Psoriasis and evaluate possible predictors of these changes.

SAMPLE SELECTION

Between November 2012 and June 2014, 130 patients were evaluated when hospitalized in the Psoriasis Clinic of the Dermatology Service University Hospital Complex Professor Edgard Santos (C-HUPES/UFBa), considered as a reference service in Psoriasis in the state of Bahia. Patient selection was performed by the team of Dermatology, including tutors, residents and interns of the Service, previously trained on the study protocol. The study was approved by an Institutional Review Board of Research Ethics and all subjects signed the free and informed consent (FPIC).

Patients with systemic diseases of possible ocular manifestations (such as connective tissue diseases, systemic vasculitis, sarcoidosis, inflammatory bowel disease, systemic infectious disease), history of ocular trauma or surgery, use of contact lenses and under 18 individuals were excluded from the study.

DERMATOLOGICAL ASSESSMENT

The initial Psoriasis diagnosis was performed by a single researcher and tutor of dermatology service. The extent and severity of skin lesions were assessed using Psoriasis Area and Severity Index (PASI), which were categorized as mild to moderate (if less than 10 points) and severe (if higher than 10 points). Other data (age, diagnosis time of Psoriasis, age at diagnosis, BMI and comorbidities) were also considered through a questionnaire applied in service. Data relating to therapeutic modalities were also collected in use and used previously (last 5 years).

OPHTHALMOLOGICAL ASSESSMENT

All subjects were asked about eye symptoms and underwent a complete ophthalmic examination, performed by two tutors of ophthalmology service of the same unit (at different times). Refractive test and evaluation of visual acuity, Shirmmer -I test, Break up Test (TBUT), Test with vital dye (rose bengal), biomicroscopic examination of fundus and Goldman tonometry applanation were performed.

The test Shirmmer -I (Schirmmer strips 5x35mm, Ophthalmos, Brazil, Sao Paulo) was considered negative-normal when values were greater than or equal to 10 mm of filter paper wetting in 5 minutes in one eye (Sullivan et al., 2010). The test Rose Bengal (Rose Bengal strips, Ophthalmos, São Paulo, Brazil) was considered positive when impregnation values of the conjunctiva and cornea by most vital dye that 3 points in one eye (Van Bijsterveld 1969). The TBUT (Fludiag, Oftalmofarma, São Paulo, Brazil) was considered positive when values less than 10 seconds in 3 consecutive measurements.

Japanese criterion was applied to diagnosis of dry eye which includes symptomatic assessment, Shirmmer test I, TBUT test, and Rose Bengal test. For a definitive diagnosis, the patient must have symptoms and two positive tests (Methodology, D. D. D. 2007).

Diagnosis of other eye diseases was based on clinical criteria widely used in the literature and based on complete ophthalmological examination. The crystalline opacity was graded according to the Lens Opacities classification System III. Patients were considered Glaucoma carriers when having had a previous diagnosis, use of antiglaucoma drugs, or clinical ocular symptoms compatible with the disease at the time of examination.

DATA ANALYSIS

Descriptive statistics were used to characterize the study population, and categorical variables described as proportions (with their respective confidence intervals), and continuous as mean and standard deviation. To evaluate the possible association between abnormalities and patient characteristics, chi-square test was used. Associations were considered significant when the calculated p-value was less than 0.05. Linear correlation test between the numerical values of the PASI and number of ocular manifestations was performed. The variables associated with the outcome with $p < 0.20$ will enter into a model of logistic regression (multivariate analysis - independent predictors identification). All analyzes were performed using SPSS (version 17.0, SPSS Inc., Chicago, USA).

CALCULATION OF SAMPLE SIZE

Based on a priori estimate, obtained in a pilot study conducted at the beginning of data collection that the prevalence of ocular manifestations in psoriatic adults would be 86%, for an accuracy of $\pm 7\%$ would require 129 subjects in the sample.

RESULTS:

A total of 130 patients was evaluated, 69 (53.1%; CI 95% 44.1 to 61.8%) were male. The mean age was 50.7 (± 13.4) years. Regarding the clinical form of the disease, 115 patients (88.5 % CI 95% 81.6 to 94.3%) had Psoriasis Vulgaris, 9 (6.9%; CI 95% 3.2 to 12.7%) palmoplantar form, 2 (1.5% CI 95% 0.19 to 5.4%) Guttate, 2 (1.5% CI 95% 0.19 to 5.4%) Pustular, 2 (1.5% CI 95% 0.19 to 5.4%), 2 (95% 1.5 % 5.4% 00:19) erythrodermic, being included no patients with the Inverted form of psoriasis. Clinical data are summarized in Table 1.

At least one type of ocular manifestation was observed in 118 individuals (90.75%; CI 95% 84.4 to 95.1%) and in these the most frequent were Meibomian Gland Dysfunction (77 patients; 59.2%; CI 95% 50.2 to 67.7%) and Dry Eye Syndrome (60 patients; 56.2%; CI 95% 37.3 to 55.1%). 83.1% CI 95% 75.5 to 89% (108) had over an ocular disease. Frequencies of ophthalmological diagnoses are listed in Table 2.

Five cases of uveitis were observed (3.8%; CI 95% 1.2 to 8.7%), characterized by a light and bilateral iritis. Of these patients, all had nail and scalp lesions, and 2 patients had psoriatic arthritis. The other three subjects who had not had psoriatic arthritis diagnosis had arthralgia and the PASI indicated disease severity.

The eleven cases of glaucoma identified (8.5%; CI 95% 4.3 to 14.6%), consisted of individuals over 50 years of age (7 men and 4 women). Of these, only 5 individuals

had a history of previous corticosteroid use, and only one made use of topical medication at the time of diagnosis.

The prevalence of cataract was 32.3% (95% CI 24.3 to 41%) with a mean age of 61.8 years (\pm 7.8). Of cataract patients, 36.2% (CI 95% 21.5 to 51.9%) were using topical corticosteroids and 29.2% (CI 95% 15.7 to 44.5%) had prior drug use history, not determining a clinically significant association. There was found no association between cataract and phototherapy, the largest cataract prevalence in the group who did not perform phototherapy (only 9.1% CI 95% 2.6 to 22.6%) of cataract patients underwent phototherapy, while 34.5% (CI 95% 21.5 to 51.9%) of these did not undergo phototherapy). Regarding Retinoids (acitretin), 35.9% (CI 95% 21.5 to 51.9%) of Cataract patients were using acitretin while 30.8% (CI 95% 17.6 to 47%) had no history of previous use this drug.

The vast majority of individuals, 77.7%; CI 95% 69.5 to 84.5% (101 patients) had at least one ocular symptom, and in 90.8% CI 95% 84.4% to 95.1% to (118 patients) was observed at least one signal ophthalmological manifestation. The most common ocular symptoms were burning sensation (33.8% CI 95% 25.7 to 42.6%), pruritus (30.8%; CI 95% 22.9 to 38.4%), tearing (29.2%; CI 95% 21.5 to 37.8%) and foreign body sensation (26.9% CI 95% 19.5to 35.4%), which are related to ocular surface diseases. The list of signs and symptoms with their respective frequencies are listed in Table 3.

The results mean of I Shirmmer test was 20.2 (\pm 9.1) in the right eye and 19.69 (\pm 8.8) in the left eye. The variation of results in the right eye was 2 to 35 mm. In the left eye this variation was 4 to 35mm. The frequency of positive results of Shirmmer I test (<10 mm in 5 minutes) was 15.4% (20) in the right eye and 16.2% (21) in the left eye.

The T BUT test mean values were 9.3 (\pm 6.5) in the right eye and 8.5 (\pm 6.4) in the left eye. The mean values of Rose Bengal test in RE was 2.72 \pm 1.6 and LE 3:06 (\pm 1.7).

In 83.8% (109 patients) there was at least one comorbidity associated with Psoriasis, being the most frequent hypertension 38.5% (50 individuals) and hypercholesterolemia 36.2% (47 individuals).. Only 16.2% (21 individuals) had no comorbidities at the time of the study. These data are detailed in Table 4.

The scalp was the region with the highest frequency of injuries in 88 patients (67.7%). Previous diagnosis of psoriatic arthritis was observed in 40 (30.8%) of individuals. These data are shown in Table 5.

The type of treatment and its observed frequency (previous and current use) for Psoriasis are shown in Table 6. Only 7.7% (10 patients) were not receiving any form of treatment when assessing and 92.3 % were using at least one medication. 20.3% were in use of 2 or more therapeutic modalities concurrently, the most frequent combination being topical corticosteroids and calcipotriol (12.3%). Methotrexate has been the most widely used systemic medication (44.6%) were using isolated medication or in combination with other topical or systemic drug.

Associations between Meibomian Gland Dysfunction and Dry Eye Syndrome were tested (described as the most prevalent manifestations), and some variables listed in table 7.

There was a statistically significant association between Meibomian Gland Disability and PASI (PASI 70.2% > 10 and 53% PASI <10, $p = 0.05$), current use of acitretin (80% versus 61%, $p = 0.04$), prior use of Calcipotriol (76% vs. 55%, $p = 0.05$), Coal tar (73.2% vs. 48.6%, $p < 0.05$) and Methotrexate (70% versus 52%, $p < 0.05$). The presence of dry eye has been positively associated with PASI (31.9% PASI >10 and 54.2% PASI <10, $P < 0.05$) and previous use of coal tar 57.1% vs. 37.8%, $p =$

0.02). Realizing the Pearson correlation test between PASI numerical values and the number of ocular manifestations, there was no linear correlation between the two variables with a correlation coefficient $r = -0.08$.

Variables that were associated with Meibomian Glandular Dysfunction and Dry Eye Syndrome with $p < 0.20$ and had biological plausibility, entered into a logistic regression model to identify independent predictors of these changes. For Dry Eye Disabilities variables were: facial injury ($p = 0.19$), PASI ($p = 0.05$), sex ($p = 0.06$), current use of Infliximab ($p = 0.16$), corticosteroids ($p = 0.05$), Acitretin ($p = 0.04$) and Cyclosporine ($p = 0.05$). For Dry Eye Syndrome variables were: Injury to scalp ($p = 0.08$), PASI ($p = 0.14$) and current use of acitretin ($p = 0.17$). In this model, the current use of acitretin was independently associated to Meibomian Glandular Dysfunction. The chance of Meibomian Glandular Dysfunction was 3.5 times higher when the patient was in use of Acitretin (OR = 3.5, CI 95% 1.09 to 11.17, $p < 0.05$). On the other hand PASI 1 (mild to moderate) proved to be a protective factor against Dry Eye Syndrome, with a borderline level of significance (OR = 0.39, CI 95% 0.18- 0.8, $p < 0.01$). The regression results are listed in table 8 and 9.

DISCUSSION:

In this study, involving 130 patients with Psoriasis, 90.8% of them have at least one ocular abnormality. Meibomian Gland Dysfunction (59.2%) and the Dry Eye Syndrome (46.2%) were the most prevalent. The frequency of these two eye diseases in the general population is 3-5% and 8% -20 (Rehal et al., 2011, Tong et al., 2010, Nishiwaki-Dantas 1999) respectively, suggesting that patients with Psoriasis have a higher prevalence of these diseases. Those findings can be reinforced by a higher

prevalence of reported symptoms associated with ocular surface diseases such as: burning, itching, tearing and foreign body sensation.

Ocular involvement in Psoriasis is not a problem very described in Psoriasis. The results of this study represent the latest and greatest numbers on the prevalence of eye diseases involving all clinical forms of Psoriasis in adults, in reference center of the disease in Brazilian population. In a recent study of patients with psoriasis vulgaris in Singapore, Chandra et al. have shown a prevalence of 67% in ocular abnormalities, and 20% of individuals have more of an eye disease 6. Most of the data in the literature represent small studies, usually in populations with specific clinical forms of the disease.

Some previous studies have a high prevalence of Meibomian Gland Dysfunction in Psoriatic patients compared to controls (Zengin et al.). In this population, there is a high prevalence of this comorbidity (59.2%), with large rates of ductal obstruction and thickening of the Meibomian secretion. This disease is a chronic, diffuse abnormality of Meibomian eyelid glandes, promoting qualitative and quantitative changes of glandular secretion with consequent instability of the tear film. This change in the tear film would result in inflammation of the eye surface and ocular symptoms with irritation, blurring and visual xerophthalmia, which can promote negative impact on their individual activities (Rehal et al., 2011, Nishiwaki-Dantas 1999).

Studies using animal models of Meibomian Gland Dysfunction show keratinization along the glandular duct. In addition, the pattern of immunofluorescence found in glandular ducts is similar to the eyelid epithelium (Jester et al., 1989). This may explain the high prevalence of this disease in patients with Psoriasis, especially in most severe forms of the disease where the facial involvement and frequent (Bernhard 1987).

Dry eye syndrome has been investigated as a primary process in patients with Psoriasis, as described by Gudmunsen et al, 1992, with an estimated prevalence of 18%.¹⁹ This can also be considered secondary to ocular comorbidities that may occur in Psoriasis such as chronic conjunctivitis. In this study, dry eye syndrome has a higher prevalence: about 46.2% of the patients. No associations were found with the therapeutic modalities, as Chadran et al, 2007, except a curious association with previous use of Coal tar ($p < 0.05$). This association appears to result from a combined use of Coal tar with other drugs, and would not represent a consistent relationship. In the current literature there are no references about side effects associated with topical use of Coal tar, besides the absence of pathophysiologic reasons for this, requiring robust longitudinal studies to test this hypothesis.

Impairment of the aqueous component of the tear film is present in some immune-mediated diseases such as Psoriasis. The pathogenesis of dry eye Synd and Psoriasis are not fully understood. In dry eye syndrome there is infiltration of T cells on the ocular surface and secretion of certain inflammatory cytokines, causing squamous metaplasia of the ocular surface epithelial cells and decrease of Calciform cell differentiation. Similar to dry eye, T cells in skin keratinocytes of psoriasis patients induce immune-mediated inflammation, triggering the disease. It has been shown in some studies on Psoriasis that ocular surface histopathology is similar to skin and the like, with less parakeratosis (Cordero-Coma et al., 2007).

Association between Psoriasis and Dry Eye Syndrome has been also explained by L-arginine deficiency and increased β -defensin. Concentration of L-arginine appears to be reduced in psoriatic skin and is shown by a marked reduction in the L-arginine transporter in the granulomatous layer of psoriasis patients. The deficiency of L-arginine in systemic diseases is significantly associated with Dry Eye (Rahman 2007, Jager 2011).

Studies have demonstrated an important role of Th17 cells in the pathogenesis of certain conditions of the ocular surface and the presence of IL-17 present in the tear film not only in autoimmune systemic diseases, but also in others such as Dry Eye Syndrome and Meibomian Gland Dysfunction. IL-17 stimulates secretion by immunological, stromal and epithelial cells of some pro inflammatory cytokines such as IL-6, TNF-alpha, IL-1, IL-8, and metalloproteinase-9, which make them patients carriers of systemic inflammatory disorders more prone to those ocular diseases (Kang et al., 2011).

There was no statistically significant relationships between population characteristics (clinical form, diagnosis time, age at diagnosis) and the frequency of eye diseases. This finding is consistent with data from previous publications, but the small number of cases of other clinical forms (other than ordinary) seems to be limiting to these results (Jager 2011).

Regarding the severity of this disease, data are conflicting as they relate to the increased number of ophthalmopathies. There was no linear correlation between these two variables, but the study demonstrates an association between MGD and Dry Eye Sind and PASI. These results suggest that eye diseases can be found in all cases of Psoriasis, independently of severity (Kang et al., 2011).

The use of acitretin proved to be a predictor independent from DGM. The ordinarily known ocular effects with the use of retinoids are: dry eye, eye irritation and Blepharoconjunctivitis. There are descriptions of eyelashes loss and Pseudotumor Cerebri Synd. Although known association between use of retinoids and dry eye syndrome, this study failed to show a significant association between the users of Acitretin. This supports the hypothesis that the dry eye in Psoriasis carriers may be

due to a status of chronic inflammatory disease itself, and/or instability of the lacrimal film (Erbagci et al., 2003, Foulks & Macaluso 2003).

The low prevalence of uveitis in the study population confirms previously known data in literature (Paiva et al., 2000). There is a higher prevalence of this in populations carrying the Arthropathic form of Psoriasis, and patients with HLA B-27, and is more common in women, differing from other spondylarthropathies. For its great potential in developing eye complications, many of them serious, it deserves a great importance in identification, particularly for having a chronic and Oligosymptomatic presentation (Lambert & Wright 1976).

All these findings suggest a high prevalence of eye diseases in patients with Psoriasis. However, there is no consensus in the management of these conditions in this group of patients. As described in other studies, routine eye examination is suggested in this population, especially in patients with ocular symptoms. This approach would allow detection of subclinical forms of ocular involvement, preventing future complications.

Even as a cross-sectional study, the high prevalence of ocular comorbidities in this population, detected by expert and careful evaluation highlights its great relevance. The great importance of this work stands out when opening precedents for a better understanding of these correlations, creating theoretical foundation for future epidemiological study and research in basic science.

REFERENCES

- BERNHARD, JD. Is eyelid involvement a sign of severe psoriasis?
Dermatológica. 174:151, 1987;
- CATSAROU-CATSARI, A; KATSAMBAS, A; THEODOROPOULOS, P;
STRATIGOS, J. Ophthalmological manifestations in patients with psoriasis. *Acta Dermato* 1984;64:557-559.
- CHADRAN, NS; GREAVES, M; GAO, F; LIM, L; CHENG, BCL. Psoriasis and the eye: Prevalence of eye disease in Singaporean Asian patients with psoriasis. *Journal of Dermatology*, 2007;34(12): 805-10.
- CORDERO-COMA, M; ANZAAR, F; SOBRIN, L; FOSTER, CS. Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2007;15:99-104
- CRISTOPHERS, E. Comorbidities in Psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006; 20(2):52-55.
- ERBAGCI, I; ERBAGCI, Z; KIVANC, G; BEKIR, N. Ocular anterior segment Pathologies and Tear film Changes in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Acta Medica Okayama*. 2003, 57(6):299-303.
- FABER, EM; NALL, ML. The nature History of Psoriasis in 5,600 Patients. *Dermatológica*, 1974, p.148:1.
- FOULKES, GN; BRON AJ. Meibomian Gland Dysfunction: a clinical Scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul. Surf.* 2003;1:107-26.
- FRIEDLAENDER, MH. Ocular findings. In: ROENIGK, HH & MALBACH, HI (Eds.). *Psoriasis*, 2 nd Edn. New York: Dekker, 83-86,1991.
- GUDMUNDSEN, KJ; O'DONNELL, BF; POWELL, FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(2 Pt 1):211-4.

GULLIVER, W. Long Term prognosis in patients with Psoriasis. *British journal of Dermatology*, 2008;159(2):2.

JAGER, K; GARREIS, F; POSA, A; DUNSE, M; PAULSEN, FP. Functional relationship between cationic amino acid transporters and beta-defensinas: implications for dry skin diseases and the dry eye. *Annals of Anatomy*. 2011, 192:65-9.

JESTER, JV; NICOLAIDES, N; KISS-PALVOLGYI, I; SMITH, RE. Meibomian Gland Dysfunction I: The role Keratinization in a rabbit modelo f MGD. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1989; 30(5):936-45.

KANG, MH; KIM, MK; LEE, HI; WEE, WR; LEE, JH. Interleukin-17 in various Ocular Surface Inflammatory Diseases. *Journal of Korean Medical Sciences*. 2011;26(7): 938-44.

LAMBERT, JR; WRIGHT, V. Eye Inflammation in Psoriatic Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London (UK), 35, 354, 1976;

Methodology, D. D. D. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop Subcommittee of the International. *Dry Eye Work Shop*, 2007; 5(2):108-152.

NISHIWAKI-DANTAS, MC. Olho Seco. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 1999;62(1):101-5.

PAIVA, ES; MACALUSO, DC; EDWARDS, A; ROSENBAUM, JT. Characterisation of Uveitis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Annals of the Reumatic Diseases*, London (UK), 2000; 59(1):67-70.

RAHMAN, A; YAHYA, K; AHMED, T. SHARIF-UL-HASAN, K. Diagnostic value of tear films tests in type 2 Diabetes. *Journal of the Pakinstan Medical Association*. 2007; 57:577-81.

REHAL, B.; MODJTAHEDI, BS; MORSE, LS; SCHWAB, IR; MAIBACH, HI. Ocular Psoriasis. *Journal of the academy Dermatology*, 2011;65(6):1202-12.

SULLIVAN, BD; WHITMER, D; NICHOLS, KK; TOMLINSON, A; FOULKES, GN; GEERLING, G; et al. An Objective Approach to Dry eye disease Severity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(12):6125-30.

TONG, L; CHAURASIA, SS; MEHTA, JS; BEUERMAN, RW. Screening for Meibomian Gland Disease: Its relation to Dry Eye Subtypes and Symptoms in a Tertiary Referral Clinic in Singapore. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010;51(7):3449-54.

VAN BIJSTERVELD, OP. Diagnostics teste in the sicca syndrome. Arch Ophthalmol. 1969;82(1):10-4.

ZENGİN N, TOL H; BALEVİ, S; GÜNDÜZ, K; OKUDAN, S; ENDOĞRU, H. Tear film and meibomian gland functions in psoriasis. Acta Ophthalmol Scand. 1996;74(4):358-60.