



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

NAIARA LOURENÇO MARI

**EFEITOS DO ÓLEO DE PEIXE SOBRE A GRAVIDADE DA
DOENÇA, PERFIL INFLAMATÓRIO, MOLÉCULAS DE
ADESÃO E ESTADO REDOX DE PACIENTES COM
PSORÍASE**

NAIARA LOURENÇO MARI

**EFEITOS DO ÓLEO DE PEIXE SOBRE A GRAVIDADE DA
DOENÇA, PERFIL INFLAMATÓRIO, MOLÉCULAS DE
ADESÃO E ESTADO REDOX DE PACIENTES COM
PSORÍASE**

Tese de doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Estadual de Londrina.

Orientador: Prof. Dr. Isaias Dichi
Coorientadora: Prof. Dra. Andréa Name Colado
Simão.

Londrina
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Mari , Naiara Lourenço.

EFEITOS DO ÓLEO DE PEIXE SOBRE A GRAVIDADE DA DOENÇA, PERFIL INFLAMATÓRIO, MOLÉCULAS DE ADESÃO E ESTADO REDOX DE PACIENTES COM PSORÍASE / Naiara Lourenço Mari . - Londrina, 2018.

91 f. : il.

Orientador: Isaias Dichi.

Coorientador: Andréa Name Colado Simão.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2018.

Inclui bibliografia.

1. Psoríase - Tese. 2. óleo de peixe - Tese. 3. perfil inflamatório - Tese. 4. estresse oxidativo - Tese. I. Dichi, Isaias . II. Colado Simão, Andréa Name . III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

NAIARA LOURENÇO MARI

**EFEITOS DO ÓLEO DE PEIXE SOBRE A GRAVIDADE DA DOENÇA,
PERFIL INFLAMATÓRIO, MOLÉCULAS DE ADESÃO E ESTADO
REDOX DE PACIENTES COM PSORÍASE**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Isaias Dichi
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dra. Elis Carolina de Souza Fatel
Universidade Federal da Fronteira do Sul -
UFFS

Prof.Dr. José Wander Breganó
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof.Dr. Marcell Alysson Batisti Lozovoy
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof.Dra. Sayonara Rangel Oliveira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 28 de Junho de 2018.

DEDICO

Dedico esse trabalho e todo meu amor a meu marido Marcio por todo companheirismo, incentivo, cuidado e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu marido Marcio pelo incentivo, parceira, exemplo de dedicação e persistência e por ter dado todo o suporte necessário para que eu pudesse concluir essa etapa. Agradeço também aos meus pais por todo amor e orações.

Agradeço ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde/UEL pela oportunidade de obter mais uma formação, a todos os Professores pelo conhecimento transmitido e dedicação. Agradeço aos Professores da banca pela disponibilidade e as valiosas contribuições. Agradeço também à Capes pelo incentivo financeiro.

Gostaria de agradecer também a todos os colegas do grupo de pesquisa do Laboratório de Imunologia Aplicada que participaram direta ou indiretamente desse trabalho. “Trabalhando em equipe ficamos mais motivados e comprometidos, afinal uns dependem dos outros, e todos são responsáveis pelas falhas e pelo sucesso. Por isso, o trabalho em equipe deixa todos mais fortes”. Sem ajuda de vocês, eu jamais conseguiria concluir esse projeto. Muito obrigada.

Agradeço a todos os pacientes do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Londrina pela participação no estudo. Espero que os conhecimentos adquiridos nesse estudo possam contribuir de alguma forma para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus orientadores Professor Dr. Isaias Dichi e Profesora Dra. Andréa Name Colado Simão por terem me aceitado como orientanda, pela paciência e pelas oportunidades que vocês me deram no decorrer desses anos para que eu pudesse crescer. Sou muito grata.

MARI, Naiara Lourenço. **Efeitos do óleo de peixe sobre a gravidade da doença, perfil inflamatório, moléculas de adesão e estado redox de pacientes com psoríase**. 2018. 91 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença inflamatória crônica imunomediada, caracterizada por hiperplasia epidérmica e ativação imunológica inapropriada, com comprometimento sistêmico, mas acometendo principalmente a pele e articulações. A imunopatogênese da psoríase envolve alterações no sistema imune inato e adquirido (linfócitos T). Há relatos de que a suplementação com ácidos graxos poli-insaturados n-3 (PUFA n-3) de óleo de peixe, principalmente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), mostraram efeitos benéficos sobre alguns aspectos da doença. **Objetivo:** fazer uma revisão sobre a ação dos PUFAs n-3 de óleo de peixe em pacientes com psoríase e verificar os efeitos dessa suplementação sobre o perfil inflamatório, estado redox, moléculas de adesão, gravidade da doença e impacto na qualidade de vida dos pacientes. **Métodos:** Artigo 1, Revisão da literatura com busca de artigos científicos nas principais bases de dados, com diversos estudos que analisaram a ação dos PUFAs n-3 de óleo de peixe na psoríase; Artigo 2, estudo de intervenção que incluiu 40 pacientes com psoríase em placas. Após o pareamento por sexo, idade, etnia, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA) os pacientes foram divididos em dois grupos. Grupo controle (n = 20) os pacientes foram orientados a manter sua dieta habitual e não fizeram uso de nenhum suplemento. Grupo óleo de peixe (n = 20) os pacientes também foram orientados a manter sua dieta habitual e receberam 3g de PUFAs n-3 de óleo de peixe ao dia (10 cápsulas). A gravidade da doença foi realizada através do Índice de Severidade de Área de Psoríase (PASI) e a qualidade de vida dos pacientes foi determinada pelo questionário Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Os marcadores inflamatórios avaliados foram a contagem de leucócitos, velocidade de hemossedimentação (VHS), os níveis séricos de PCR ultrasensível (usPCR) e os níveis séricos de ferritina. Os níveis plasmáticos do inibidor do ativador do plasminogênio Tipo 1 (PAI-1) e das moléculas de adesão: molécula de adesão celular endotelial plaquetária (PECAM-1), molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), E-selectina, P-selectina também foram dosados. Em relação ao estresse oxidativo, analisou-se, a peroxidação lipídica (LOOH) plasmática e eritrocitária, a capacidade antioxidante total (TRAP), os produtos avançados de oxidação protéica (AOPP), os metabólitos de óxido nítrico (NOx) e os grupamentos sulfidrílica (-SH). Todos os parâmetros foram avaliados no início do estudo e após 90 dias de intervenção. **Resultados:** O grupo que recebeu óleo de peixe apresentou uma redução no VHS (p = 0,007), LOOH eritrocitária (p = 0,048), AOPP (p = <0,001), DLQI (p=0,017) e um aumento no -SH (p = 0,001), TRAP (p = 0,010) e. Não houve resultados significativos na PCR, ferritina, leucócitos, nas moléculas de adesão, PAI-1, NOx, LOOH no plasma e PASI. **Conclusões:** Artigo 1, a maioria dos estudos mostrou que os PUFAs n-3, principalmente de origem marinha, apresentam efeitos benéficos e podem ser utilizados como terapia adjuvante no tratamento da psoríase. Artigo 2, o estudo experimental mostrou que a ingestão de cápsulas de PUFAs n-3

de óleo de peixe foi capaz de reduzir o estado inflamatório, diminuir a peroxidação lipídica e oxidação proteica, aumentar a capacidade antioxidante total e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com psoríase

Palavras-chave: Psoríase. Ácidos graxos n-3. Óleo de peixe. Estado inflamatório. Moléculas de adesão celular. Estresse oxidativo. Immunopatogênese.

MARI, Naiara Lourenço. **Effects of fish oil on disease severity, inflammatory profile, adhesion molecules and redox status of patients with psoriasis**. 2018. 91 p. Thesis (Doctoral Degree in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is an immune-mediated chronic inflammatory disease characterized by epidermal hyperplasia and inappropriate immune activation, with systemic manifestations, but mainly affecting the skin and joints. The immunopathogenesis of psoriasis involves changes in the innate and acquired immune system (T lymphocytes). Reports on supplementation with fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs), mainly eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), have shown some beneficial effects in some features of the disease. **Objectives:** to review the action of fish oil n-3 PUFAs in patients with psoriasis and to verify the effects of this supplementation on the inflammatory profile, redox state, adhesion molecules, disease severity and impact on patients' quality of life. **Methods:** Article 1, Review of the literature with search of scientific articles in the main databases, with several studies that analyzed the action of fish oil n-3 PUFAs in psoriasis. Article 2, intervention study that included 40 patients with plaque psoriasis. After pairing by sex, age, ethnicity, body mass index (BMI) and waist circumference (WC) the patients were divided into two groups; the first group (control group, n=20) was only directed to maintain their usual diet; the second group (fish oil group, n=20) received 3 g/d of fish oil n-3 PUFAs (10 capsules). The disease severity was performed using the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the patients' quality of life was determined by the Dermatology Quality of Life Index (DLQI) questionnaire. The inflammatory markers evaluated were leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum levels of ultra-sensitive CRP (usPCR), and serum ferritin levels. Plasma levels of Plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) and the adhesion molecules: platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), intercellular cell adhesion molecule (ICAM-1), endothelial selectin (E-selectin) and platelet selectin (P-selectin) were also assayed. In relation to oxidative stress, plasma and erythrocyte lipid peroxidation (LOOH), total antioxidant capacity (TRAP), advanced protein oxidation products (AOPP), nitric oxide metabolites (NOx) and sulfhydryl groups (-SH). All parameters were assessed at baseline and after 90 days of intervention. **Results:** The group receiving fish oil showed decreased erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p=0.007$), LOOH in red blood cells ($p=0.048$), AOPP ($p<0.001$), DLQI ($p=0.017$) and increased sulfhydryl groups ($p=0.001$) and TRAP ($p=0.010$) and). There were not significant results in PCR, ferritin, leukocytes, adhesion molecules, PAI-1, NOx, LOOH in plasma and PASI. **Conclusions:** Article 1, most studies have shown that n-3 PUFAs, mainly of marine origin, have beneficial effects and can be used as adjuvant therapy

in the treatment of psoriasis. Article 2, the experimental study showed that the ingestion of n-3 PUFA capsules from fish oil was able to reduce the inflammatory state, decrease lipid peroxidation and protein oxidation, increase total antioxidant capacity and improve patients' quality of life with psoriasis.

Keywords: Psoriasis. n-3 fatty acids. Fish oil. Inflammatory status. Cell adhesion molecules. Oxidative stress. Immunopathogenesis.

LISTA DE ABREVIÇÕES, SIGLAS E FÓRMULAS MOLECULARES

$^1\text{O}_2$	Oxigênio singlet
AA	Ácido araquidônico
AOPP	Produtos avançados de oxidação proteica
AU	Ácido úrico
CA	Circunferência abdominal
CAT	Catalase
CD	Células dendríticas
CL-LOOH	Quimioluminescência iniciada por terc-butil hidroperóxido
DHA	Ácido docosahexaenóico
DLQI	Índice dermatológico de qualidade de vida
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DPA	Ácido docosapentaenóico
EDTA	Ácido etileno diamino tetra-acético
EPA	Ácido eicosapentaenoico
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
E-selectina	Selectina endotelial
GPR120	Receptor acoplado a proteína G 120
GPx	Glutathiona peroxidase
GSH	Glutathiona reduzida
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
HLA	Antígenos leucocitário humano
HNO_2	Ácido nitroso
$\text{HO}_2\cdot$	Radical hidroperoxila
HOCl	Ácido hipocloroso
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
JAK-STAT	Janus quinase/ transdutor de sinal e ativador de proteína de transcrição
LTB	Leucotrieno B

MACs	Moléculas de adesão celular
MAPK/AP-1	Proteína 1 associada à proteína quinase ativada por mitógenos
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
n-3	Ácidos graxos Ômega-3
n-6	Ácidos graxos Ômega-6
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NF-κB	Fator nuclear Kappa B
NO	Óxido nítrico
NO ₂ ⁻	Nitritos
NO ₂ [•]	Dióxido de nitrogênio
NO ₃ ⁻	Nitratos
NOx	Metabólitos de óxido nítrico
O ₂ ^{•-}	Ânion superóxido
O ₃	Ozônio
OH [•]	Radical hidroxila
ONOO ⁻	Peroxinitrito
ONOOH	Ácido peroxinitroso
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
PASI	Índice de extensão e gravidade da psoríase
PCR	Proteína C reativa
PECAM-1	Molécula de adesão celular endotelial plaquetária-1
PGE	Prostaglandina E
PPAR	Receptores ativados de proliferador de peroxissoma
P-selectina	Selectina plaquetária
PSORS1	Gene de susceptibilidade à psoríase 1
PUFA	Ácidos graxos poliinsaturados
QL	Quimioluminescência
RNA	Ácido ribonucléico
ROO [•]	Radical peroxila
-SH	Grupamento sulfidril
SOD	Superóxido dismutase
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
TRAP	Capacidade antioxidante total

UV	Radiação ultravioleta
VCAM-1	Molécula de adesão celular-vascular-1
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Aspectos gerais da psoríase	15
1.2	Imunopatogênese da psoríase	16
1.3	Características clínicas	21
1.3.1	Diagnóstico e avaliação da gravidade da psoríase	24
1.4	Estresse oxidativo	25
1.4.1	Estresse oxidativo na psoríase	26
1.5	Moléculas de adesão e psoríase	28
1.6	Ácidos graxos poli-insaturados n-3	28
1.6.1	Ácidos graxos poli-insaturados n-3 na psoríase	32
2	JUSTIFICATIVA	34
3	OBJETIVOS	35
3.1	Objetivo geral	35
3.2	Objetivos específicos	35
4	MATERIAIS E MÉTODOS	36
4.1	Artigo de revisão	36
4.2	Amostra e delineamento	36
4.3	Critérios de inclusão e exclusão	38
4.4	Aspectos éticos e consentimento	38
4.5	Características dos Pacientes	38
4.6	Gravidade da doença e qualidade de vida dos pacientes	39
4.7	Marcadores laboratoriais	40
4.8	Moléculas de Adesão e Inibidor do Ativador de Plasminogênio Tipo-1 (PAI-1)	40
4.9	Biomarcadores de estresse oxidativo e nitrosativo	40
4.9.1	Determinação de hidroperóxidos lipídicos iniciados por terc- butil (CL-LOOH)	40
4.9.2	Determinação de Produtos de Proteína de Oxidação Avançada (AOPP)	41

4.9.3	Avaliação de metabólitos de óxido nítrico (NOx)	41
4.9.4	Grupamento Sulfidrila (-SH) de proteínas	41
4.9.5	Capacidade Antioxidante Total do Plasma (TRAP / AU)	41
4.10	Análise estatística	42
5	RESULTADOS	43
5.1	Artigo 1: Action of n-3 polyunsaturated fatty acids in psoriasis	43
5.2	Artigo 2: Supplementation with fish oil improves life quality, and decreases inflammatory status and oxidative stress profile in patients with psoriasis.	58
6	CONCLUSÃO	75
	REFERÊNCIAS	76
	APÊNDICES	83
	APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	84
	ANEXOS	87
	ANEXO A- Aprovação do comitê de ética/UEL	88
	ANEXO B- Índice de área e gravidade da psoríase	90
	ANEXO C- Índice de qualidade de vida em dermatologia	91

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais da psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperplasia epidérmica e ativação imunológica inapropriada, acometendo principalmente a pele e as articulações (NESTLE; KAPLAN; BARKER, 2009). Na pele, caracteriza-se por múltiplas lesões eritemato-descamativas bem definidas, com períodos de exacerbações de intensidade variável, intercalados por épocas de remissão que podem ocorrer de forma espontânea ou induzida pelo tratamento (BERTH-JONES, 2013), onde placas bem definidas surgem principalmente nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo, umbigo e parte inferior das costas. Nas articulações, a psoríase acomete as inserções dos tendões com dor e inflamação, seguindo-se de deformidade articular, principalmente nas pequenas articulações (TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012). A artrite psoriásica ocorre em 6-42% dos pacientes com psoríase e em torno de 80% dos pacientes as lesões na pele surgem antes da artrite (GLADMAN et al., 2005).

A taxa de prevalência da psoríase é de aproximadamente 1-3% da população mundial, podendo variar de acordo com a idade, etnia e localização geográfica. (KAUFMAN; ALEXIS, 2018), havendo nos Estados Unidos uma prevalência de 3,7%, na Ásia 0,05-0,47% e no México e América Central/Sul variando de 1,3% a 4,2% (KAUFMAN; ALEXIS, 2018). No Brasil há uma variação da prevalência da psoríase entre as regiões, indo de 0,92% na região Norte a 1,88% na região Sudoeste, os idosos sendo a faixa etária com maior acometimento, representando 2,29% em maiores de 60 anos, enquanto 0,58% menores de 30 anos e 1,39% adultos entre 30 a 60 anos sofrem a doença (ROMITI et al., 2017).

A psoríase afeta igualmente ambos os sexos e pode surgir em qualquer época da vida, principalmente entre os 20 e 30 anos e entre os 50 e 60 anos de idade, portanto é uma doença bimodal, onde 75% dos pacientes a desenvolvem antes dos 40 anos de idade (BERTH-JONES, 2013). O início antes dos 15 anos correlaciona-se com maior frequência de casos familiares em associação com infecções estreptocócicas (TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012).

Como a maioria das doenças autoimunes, a psoríase está sob influência genética e modificações epigenéticas que podem ser desencadeadas por fatores ambientais (SELDIN, 2015). A predisposição genética na psoríase resulta na presença de múltiplos alelos de antígenos leucocitário humano (HLA), como HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, HLA-Bw57 e HLA-DR7(CHIRICOZZI et al., 2018). No entanto, o HLA-Cw6 é o mais importante estando presente em mais de 80% dos casos de psoríase de início precoce, em 50% daqueles com início tardio e somente 7,4% na população controle (CHIRICOZZI et al., 2018; DENG; CHANG; LU, 2016). O gene de susceptibilidade à psoríase 1 (*PSORS1*) está dentro do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) no cromossomo 6p21.3 e representa o principal gene envolvido na doença, sendo responsável por até 50% da contribuição genética da psoríase (ALWAN; NESTLE, 2015; RIWOO; CHO; PARK, 2017).

A genética representa apenas um elemento na patogênese da psoríase, pois sem a presença de fatores ambientais, modificações epigenéticas e respostas inflamatórias, os indivíduos mesmo com uma alta suscetibilidade genética podem vir a não desenvolver a doença, embora apresentem um risco significativamente maior (ALWAN; NESTLE, 2015; DENG; CHANG; LU, 2016). Assim, traumas cutâneos (arranhões, *piercings*, tatuagens, queimaduras solares, etc.), fatores endócrinos, estresse, alcoolismo, tabagismo, alguns medicamentos como lítio, cloroquina, alguns anti-inflamatórios não hormonais ou infecções podem ser fatores agravantes ou desencadeantes da psoríase (DENG; CHANG; LU, 2016; TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012). Uma vez desencadeada por estímulos externos e/ou internos, ocorre à ativação do sistema imune inato e adaptativo o que resulta em uma hiperproliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos, em pacientes geneticamente susceptíveis (DENG; CHANG; LU, 2016).

1.2 Imunopatogênese da psoríase

Até os anos 80 a psoríase era vista como uma doença resultante da proliferação e diferenciação desordenada dos queratinócitos, porém, a partir de então, passou a ser considerada uma doença inflamatória crônica, resultante da

estimulação persistente das células T, com participação da imunidade inata, sendo caracterizada como uma doença de resposta imune tipo 1 (Th1 e Tc1), com quantidades aumentadas de citocinas Th1 (interferon-gama (IFN- γ), interleucina-2 (IL-2) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)) e com predominância de célula T CD8+ na epiderme e uma mistura de CD4+ e CD8+ na derme (KERKHOF; NESTLE, 2015; LIMA; LIMA, 2011).

O melhor entendimento da fisiopatologia da psoríase ocorreu quando se notou uma melhora importante das manifestações cutâneas de doentes renais transplantados, diagnosticados com psoríase após o tratamento com ciclosporina, um agente imunossupressor e inibidor da proliferação e atividade de células T (ARRUDA; YPIRANGA; MARTINS, 2004). Assim, a hiperproliferação celular, que era aceita como causa da doença, passou a ser compreendida como consequência do processo inflamatório, mediado por células T (ARRUDA; YPIRANGA; MARTINS, 2004). Devido ao avanço nas pesquisas de medicamentos imunobiológicos para o tratamento da psoríase, hoje se sabe que há um predomínio das células Th17 e IL-23 na resposta imune, onde estas exercem um papel relevante na indução e manutenção da psoríase (LYNDE et al., 2014).

A pele é composta por três camadas interdependentes, epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é composta por queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans. Os queratinócitos representam 90% das células presentes na epiderme, atuam como células pró-inflamatórias através da produção de citocinas e fatores quimiotáticos para neutrófilos e linfócito T, além de sua função estrutural (KERKHOF; NESTLE, 2015). Já os melanócitos representam 5% das células epidérmica e são responsáveis pela pigmentação da pele (KERKHOF; NESTLE, 2015). As células de Langerhans são as principais células apresentadoras de antígenos presentes na epiderme, desempenhando um papel crucial na apresentação de antígenos, que são gerados na pele ou entram através dela (KIM; KRUEGER, 2015).

Em indivíduos predispostos geneticamente, e devido à presença de um ou mais fatores desencadeantes da psoríase, ocorre à ativação das células dendríticas (CD) (células de Langerhans e CD residente) devido à liberação de IL-1 e TNF- α em resposta ao dano no queratinócito (LIMA; LIMA, 2011). Uma vez ativada, a CD migra para o linfonodo regional onde o apresenta ao linfócito T; para que a ativação do linfócito T ocorra é necessária à ligação do antígeno que está acoplado à molécula

do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), classe I ou II na membrana da CD ao receptor de membrana do linfócito T (TCR), onde participam também desta “sinapse imunológica” algumas moléculas como o fator de ativação de linfócitos (LFA-1) e molécula de adesão intracelular (ICAM-1), que favorecem a manutenção desta adesão (SANCHEZ, 2010). (Figura 1). Há também a participação de sinalizadores bioquímicos e coparticipação de outros agentes, particularmente a glicoproteína CD28, presente na superfície dos linfócitos T, e os CD80 e CD86 situados na superfície das CD (LIMA; LIMA, 2011; SANCHEZ, 2010).

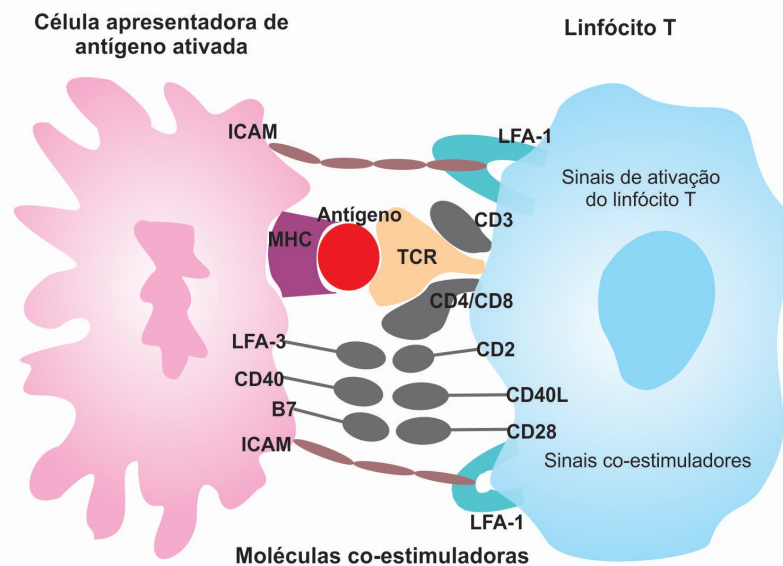


Figura 1- Sinapse imunológica entre as células de Langerhans e dendríticas na pele e linfócito T no início da reação imunológica da psoríase, adaptado de Lima; Lima 2011. Molécula de adesão intercelular (ICAM), fator de ativação de linfócitos (LFA), Complexo principal de histocompatibilidade (MHC), receptor de membrana do linfócito T (TCR).

Após essa ativação os linfócitos T diferenciam-se, preferencialmente em CD4+ tipo1 (INF- γ , TNF- α e IL-2) e tipo 17 (IL-17, TNF- α , IL-6, IL-22) e CD8+ tipo 1 (TNF- α , INF- γ , perforinas e granzima B), e migram para a pele através da ligação de moléculas de adesão expressas na sua membrana plasmática às moléculas de adesão presentes na membrana da célula endotelial cutânea ativada (E-selectina e ICAM-1) onde vão desempenhar o seu papel de células T efetoras de memória, através da liberação de citocinas pró-inflamatórias (LIMA; LIMA, 2011; SANCHEZ, 2010). As CD e os macrófagos ativados produzem IL-12 e IL-23; a IL-12 por sua vez favorece a proliferação dos linfócitos Th1, enquanto que a IL-23 beneficia o

proliferação dos queratinócitos; ii) TNF- α ; iii) IL-8 que também estimula a proliferação dos queratinócitos, aumenta a quimiotaxia de neutrófilos além de manter a diferenciação dos linfócitos T para Th1; iv) IL-1 que estimula a angiogênese, aumenta a expressão das moléculas de adesão e induz a síntese de TNF- α , IL-6, IL-8 e IFN- γ ; v) Fator de transformação de crescimento que é responsável pela angiogênese e hipermeabilidade vascular (LIMA; LIMA, 2011; MEHLIS; GORDON, 2004).

Há outras citocinas que possuem um papel importante na lesão psoriásica, como: IFN- γ , que promove a hiperproliferação de queratinócitos por inibir a apoptose, aumenta a expressão do ICAM-1 nas células endoteliais e queratinócitos, coopera com o TNF- α aumentando a produção de IL-8 e estimula a liberação de IL-1, enquanto a IL-8 age na atração de neutrófilos, estimula angiogênese e promove a proliferação dos queratinócitos (LIMA; LIMA, 2011; MEHLIS; GORDON, 2004). IFN- γ pode ser útil como um biomarcador da atividade da doença devido à sua correlação positiva com o Índice de extensão e gravidade da psoríase (PASI) (DENG; CHANG; LU, 2016), a IL-17, interage com o IFN- γ estimulando a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos queratinócitos, como IL-6 e IL-8, ocasionando um aumento do influxo de células T na pele, o que contribui para a manutenção da placa psoriática (LIMA; LIMA, 2011). Já a IL-6 está relacionada aos quadros mais graves mediante sua capacidade de estimulação da proteína C reativa (PCR) pelos hepatócitos (MEHLIS; GORDON, 2004).

O TNF- α é um mediador de referência na patogênese da psoríase, não só devido ao aumento na sua expressão no decorrer da doença, mas principalmente pela eficácia terapêutica de seus inibidores específicos (proteínas de fusão e anticorpos monoclonais) (CHIRICOZZI et al., 2018). O TNF- α estimula a proliferação dos queratinócitos e de células endoteliais com formação de novos capilares e aumento da recirculação linfocitária, favorecendo e mantendo a diapedese linfocitária, que perpetua o processo inflamatório (DENG; CHANG; LU, 2016). Sua capacidade pró-inflamatória é potencializada por interações sinérgicas com outras citocinas, como a IL-17, possuindo um relevante papel na via IL-23/IL-17, atuando como estimuladora de IL-23 a partir das CD (CHIRICOZZI et al., 2018).

Os níveis aumentados de TNF- α já foram detectados tanto na pele lesionada, nas articulações (sinóvia e líquido sinovial) e no soro de pacientes com psoríase quando comparados a controle (GLADMAN et al., 2005).

O resultado final deste processo imunológico é uma hiperproliferação dos queratinócitos, dando origem a placas esbranquiçadas com eritrodermia, caracterizando as lesões típicas da doença. Em condições normais a renovação epidérmica (queratinócitos) ocorre a cada 28 ou 30 dias (KERKHOF; NESTLE, 2015), enquanto na pele psoriásica esse processo se acelera e as células alteradas podem atingir a camada mais superficial em um período de 3 a 5 dias (KIM; KRUEGER, 2015).

1.3 Características clínicas

A psoríase apresenta diversas manifestações cutâneas e extracutâneas. Nas manifestações cutâneas, a lesão clássica da doença caracteriza-se por uma placa papulosa com eritema e descamação. As escamas são caracterizadas como brancoprateadas e estratificadas que podem ser removidas pelo ato de coçar ou através de tratamento. Estas lesões podem variar de tamanho, de pápulas a placas, que cobrem grandes áreas corporais, embora o tamanho da lesão possa variar; a borda da placa é normalmente circular, oval ou policíclica e bem delimitada (KERKHOF; NESTLE, 2015; TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012) (Figura 3). Outra característica da psoríase é o comprometimento ungueal, que ocorre em 50% a 80% dos doentes; estas alterações podem preceder a psoríase na pele por vários anos e ser inclusive uma manifestação isolada da doença (TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012).

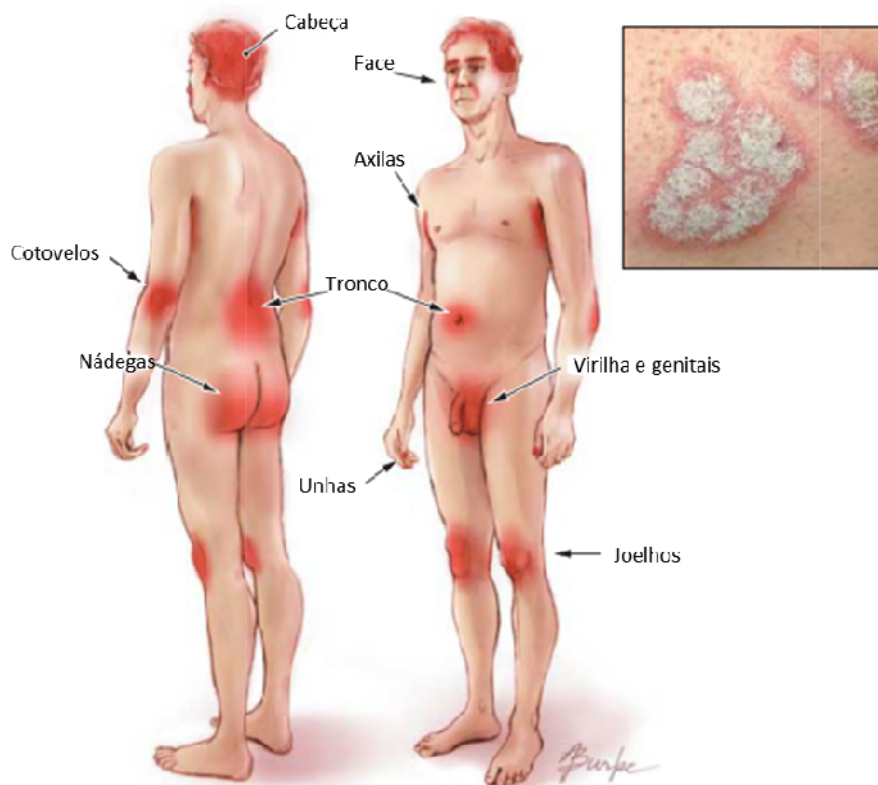


Figura 3- Principais locais de acometimento da psoríase.

Fonte: Adaptado de Torpy et al. (2011).

A psoríase caracteriza-se em quatro formas principais de apresentação clínica da doença cutânea: psoríase em placas ou vulgar, psoríase gutata, psoríase eritrodérmica e a psoríase pustolosa.

- Psoríase em placas ou vulgar: representa a forma mais comum da doença, sendo observada em quase 90% dos pacientes; as placas eritematosas descamativas bem definidas são distribuídas de forma simétrica e estão localizadas no couro cabeludo, cotovelos, joelhos e região sacral (KERKHOF; NESTLE, 2015).
- Psoríase gutata: manifesta-se tipicamente em crianças, adolescentes e adultos jovens e caracteriza-se por pequenas pápulas sobre o tronco e as extremidades proximais. A faringite estreptocócica está relacionada com o surgimento das pápulas em 30% desses doentes, havendo remissão espontânea do quadro em poucos meses. Outros doentes, no entanto, evoluem para psoríase em placas (CURSI; ABULAFIA; ARRUDA, 2013; TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012).

- Psoríase eritrodérmica: a eritrodermia psoriática representa a forma generalizada da doença, incluindo face, mãos, pés, unhas, tronco e extremidades. A eritrodermia ocorre em indivíduos com psoríase em placas após uma piora do quadro devido a alguns fatores como tratamento tópicos impróprios, queimadura solar, suspensão de corticoterapia sistêmica e uso de medicamentos que pioram a psoríase, como lítio, cloroquina, betabloqueadores e anti-inflamatórios não hormonais (CURSI; ABULAFIA; ARRUDA, 2013; TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012).
- Psoríase pustulosa: pode ser caracterizada como generalizada, em placas ou anular e palmo-plantar. A generalizada ocorre em indivíduos com psoríase em placas após piora desencadeada pela suspensão ou redução de corticoides sistêmicos; as pústulas, sobre pele intensamente eritematosa, aparecem em surtos e se disseminam no tronco e membros com presença de febre e manifestações sistêmicas. A psoríase pustulosa em placas ou anular manifesta-se no tronco e raiz dos membros, sem qualquer manifestação sistêmica. Já a psoríase pustulosa palmo-plantar é mais frequente em mulheres e pode estar associada à doença inflamatória óssea ou articular (CURSI; ABULAFIA; ARRUDA, 2013; KERKHOF; NESTLE, 2015; TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012).
- Artrite psoriásica: a artrite pode preceder o quadro cutâneo; ela surge frequentemente após meses ou anos do início da psoríase na pele, diferentemente da artrite reumatoide que acomete mais mulheres, a artrite psoriásica ocorre em ambos os sexos (GLADMAN et al., 2005). A artrite psoriásica pode ser caracterizada por comprometimento mono ou oligoarticular, ser assimétrica ou simétrica, axial e mutilante. A oligoartrite mono e assimétrica é a forma mais comum na artrite psoriásica, acometendo as pequenas articulações das mãos ou dos pés e menos frequentemente as articulações dos joelhos (TAKAHASHI; ARNONE; MARTINS, 2012).

1.3.1 Diagnóstico e avaliação da gravidade da psoríase

Na psoríase o diagnóstico é eminentemente clínico, devido às características e distribuição típica das placas. Em quadros menos típicos da doença há a necessidade da biopsia e exame histopatológico para o diagnóstico.

A avaliação da gravidade da psoríase é importante tanto para a escolha terapêutica quanto para acompanhamento do tratamento. Uma das ferramentas mais utilizadas para acompanhar a extensão e gravidade da doença é o Índice de Extensão e Gravidade da Psoríase (PASI), considerado “padrão ouro” para a avaliação da extensão (gravidade) da psoríase (ANEXO B) (FREDRIKSSON; PETTERSSON, 1978). Ele quantifica a presença de prurido, eritema, espessura e descamação presentes na cabeça, tronco, extremidades superiores e extremidades inferiores. Estas áreas são avaliadas separadamente e atribui-se uma pontuação de 0 a 4. A soma das quatro áreas avaliadas dá origem a um resultado final em que, valores mais baixos correspondem à psoríase leve e valores mais altos a forma mais grave da doença (FREDRIKSSON; PETTERSSON, 1978).

O PASI avalia apenas a extensão e a gravidade da psoríase, excluindo assim o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes, embora seja cada vez mais claro que a psoríase afeta consideravelmente a qualidade de vida dos doentes (ÇAKMUR; DERVIS, 2015). Para avaliar este último fator mencionado foi proposto o Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI), questionário simples que relata a qualidade de vida do paciente na última semana, sendo constituído de 10 questões que abrangem seis domínios da vida do paciente como sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e escola, relacionamentos pessoais e incômodo com o tratamento da psoríase (ANEXO C). O índice é determinado pela soma da pontuação obtendo-se um valor final de 0 (não afeta a qualidade de vida) até 30 (afeta muito na qualidade de vida) (FINLAY; KHAN, 1994).

1.4 Estresse oxidativo

Os radicais livres são produtos normais do metabolismo celular, sendo definidos como um átomo ou molécula que contém um ou mais elétrons desemparelhados. O número ímpar de elétrons altera a reatividade do

átomo/molécula, tornando-o instável, de curta duração e mais reativo, iniciando assim uma reação em cascata que acarreta alterações nas funções celulares (AHSAN; ALI; ALI, 2003).

A geração de radicais livres ocorre, normalmente, nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma e esses mecanismos podem ser favorecidos pelos íons ferro e cobre. A mitocôndria é a principal fonte geradora de radicais livres, por meio da cadeia transportadora de elétrons durante a produção de energia a partir da glicose e do oxigênio. Outra importante fonte geradora de radicais livres são as enzimas NADPH oxidases, que são proteínas de membrana cuja função é transferir elétrons através das membranas celulares (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015).

Esses radicais livres cujo elétron desemparelhado encontra-se centrado nos átomos de oxigênio ou nitrogênio são denominados de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), respectivamente. Essas duas espécies reativas são distribuídas em dois grupos: os radicais de oxigênio (radicais livres), hidroxila ($\text{OH}\cdot$), superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peroxila ($\text{ROO}\cdot$), hidroperoxila ($\text{HO}_2\cdot$), óxido nítrico (NO) e dióxido de nitrogênio ($\text{NO}_2\cdot$); e os não- radicalares: peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl), ozônio (O_3), oxigênio singlet ($^1\text{O}_2$), ácido nitroso (HNO_2), peroxinitrito (ONOO^-), ácido peroxinitroso (ONOOH). Estas espécies não radicalares não são radicais livres, mas podem facilmente levar a reações dos radicais livres no organismo (AHSAN; ALI; ALI, 2003; PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015). Estas espécies reativas no organismo estão envolvidas na produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular, imunidade e defesa celular e síntese de substâncias biológicas. Entretanto, quando há um excesso na produção de EROs e ERNs e uma deficiência na defesa dos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, ocorre estresse oxidativo e nitrosativo, danificando a integridade de várias biomoléculas, incluindo, DNA/RNA, proteínas e lipídios (AHSAN; ALI; ALI, 2003).

O radical $\text{OH}\cdot$ é a ERO mais deletéria ao organismo; no DNA, ele ataca tanto às bases nitrogenadas quanto à desoxirribose provocando várias alterações, incluindo quebras simples de duplas no DNA. O RNA por sua vez é mais suscetível aos danos oxidativos que o DNA devido a sua estrutura de fita simples, a falta de um mecanismo de reparo, a menor proteção por proteínas e, além disso, o RNA citoplasmático está localizado próximo a mitocôndria, onde ocorre a maior produção

de radicais livres na célula (PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015; PISOSCHI; POP, 2015). Nos aminoácidos e proteínas, as EROs/ERNs atacam preferencialmente cisteína, histidina, triptofano, metionina e fenilalanina e em menores proporções, arginina e asparagina; os ataques aos aminoácidos que compõem as proteínas podem acarretar a perda de atividade enzimática, dificuldades nos transporte ativo através das membranas celulares, citólise e morte celular (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015). Os lipídios de membrana, especialmente os ácidos graxos poliinsaturados dos fosfolipídios são mais suscetíveis à oxidação pelos radicais livres, ocasionando a peroxidação lipídica que resulta na perda do funcionamento da membrana, devido a uma diminuição na fluidez, inativação de enzimas e receptores de membrana (PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015).

1.4.1 Estresse oxidativo na psoríase

As EROs estão envolvidas em um grande número de respostas biológicas, causando modificação do DNA, peroxidação lipídica e produção de citocinas inflamatórias. Isso poderia contribuir para a patogênese de muitas doenças inflamatórias da pele, incluindo a psoríase (LIN; HUANG, 2016; ZHOU; MROWIETZ; ROSTAMI-YAZDI, 2009). Estudos sugerem que as EROs podem contribuir tanto para o desenvolvimento quanto para a manutenção da psoríase em nível molecular e celular (LONTZ et al., 1995; SHILOV; SERGIENKO, 2000; TROUBA et al., 2006), no qual a ativação dos fatores de transcrição nos queratinócitos seria um dos mecanismos (ZHOU; MROWIETZ; ROSTAMI-YAZDI, 2009).

Estas espécies reativas agem como mensageiros secundários onde influenciam nas vias de transdução de sinal celular, como as vias de sinalização pró-inflamatórias e modulam a expressão de numerosos genes (BITO; NISHIGORI, 2012). Os efeitos mais significativos são observados nas vias de sinalização MAPK / AP-1, NF- κ B e JAK-STAT, considerados eventos precoces em distúrbios inflamatórios, como a psoríase. A ativação dessas cascatas de transdução de sinal na psoríase provoca diversas respostas celulares a fatores de crescimento, citocinas, neurotransmissores e outras moléculas sinalizadoras intercelulares, levando a proliferação, diferenciação e apoptose celular (BITO; NISHIGORI, 2012;

ZHOU; MROWIETZ; ROSTAMI-YAZDI, 2009).

A pele é constantemente exposta a EROs, que são geradas a partir de fontes endógenas, como a atividade enzimática ou neutrófilos ativados, ou de estímulos externos, como a radiação ultravioleta (UV) (ZHOU; MROWIETZ; ROSTAMI-YAZDI, 2009). Diversos estudos evidenciam os níveis significativamente aumentados de marcadores de estresse oxidativo em pacientes psoriásicos, incluindo um aumento da peroxidação lipídica no plasma e eritrócitos (BRIGANTI; PICARDO, 2003; KADAM et al., 2010; KÖKÇAM; NAZIROĞLU, 1999; ROCHA-PEREIRA et al., 2004), oxidação proteica (YAZICI et al., 2016) e NOx (KADAM et al., 2010; PUJARI; SURYAKAR; IREDDY, 2010). A peroxidação lipídica é o marcador de estresse oxidativo mais sensível na psoríase (PELUSO; CAVALIERE; PALMERY, 2016).

O sistema antioxidante cutâneo é formado por substâncias enzimáticas e não-enzimáticas; dentre os antioxidantes enzimáticos destacam-se a glutathione peroxidase (GPx), a catalase (CAT) e a superóxido dismutase (SOD). A SOD, que contribui para um dos mecanismos antioxidantes mais eficientes, converte $O_2^{\cdot-}$ em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). No sistema antioxidante não enzimático inclui-se um vasto número de compostos, sintetizados *in vivo* ou obtidos por via exógena, como estradiol, estrógeno, vitamina C, vitamina E, carotenoides, antioxidantes tiol, flavonoides, selênio, etc. Essas moléculas antioxidantes presentes na pele interagem com as EROS ou seus subprodutos, com o intuito de eliminá-las ou minimizar seus efeitos deletérios (BICKERS; ATHAR, 2006).

Estes sistemas antioxidantes estão reduzidos na psoríase, onde foram encontrados diminuição do β -caroteno plasmático, glutathione reduzida (GSH) e α -tocoferol (vitamina E) no plasma e eritrócitos (BRIGANTI; PICARDO, 2003), bem como uma diminuição da atividade antioxidante dos eritrócitos verificada pela diminuição da catalase, SOD e GPx (DREWA et al., 2002; HOUSHANG et al., 2014; KÖKÇAM; NAZIROĞLU, 1999).

1.5 Moléculas de adesão e psoríase

As moléculas de adesão celular (MACs) são proteínas integrais de membrana expressos na superfície de células endoteliais e/ou leucócitos. Durante o processo inflamatório, as MACs atuam como moléculas sinalizadoras e desempenham um

papel essencial na regulação da inflamação e resposta imune com o auxílio de quimiocinas e citocinas, como o IFN- γ e TNF- α , que estimulam a expressão das MACs (ČABRIJAN; LIPOZENČIĆ, 2011; SPRINGER, 1994). Elas são responsáveis pela adesão intercelular, recrutamento e migração seletiva de células inflamatórias dos vasos sanguíneos para o local da inflamação (FREEMONT, A. J.; HOYLAND, 1996). A expressão destas MACs está aumentada em queratinócitos e vasos sanguíneos de pacientes com psoríase (GRIFFITHS et al., 1996; VEALE; ROGERS; FITZGERALD, 1995; WAKITA; TAKIGAWA, 1994), participando do processo inicial de ativação de células T, bem como durante todo o estágio de manutenção da doença (TORRES-ÁLVAREZ et al., 2007), sendo associadas positivamente com a gravidade da doença (PASI) (BRESSAN et al., 2018; ELIAS; GOODMAN; ROHAN, 1993). Os níveis plasmáticos do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) também estão aumentados na psoríase (NIELSEN et al., 2002) e são correlacionados com o aumento da angiogênese, que por sua vez desempenha um papel importante na doença (DAVIDOVICI et al., 2010; NIELSEN et al., 2002).

1.6 Ácidos graxos poli-insaturados n-3

Diversos ácidos graxos podem ser sintetizados por humanos, mas existe um grupo de ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), constituídos pelos PUFAs n-3 (ômega-3) e PUFAs n-6 (ômega-6) que são considerados ácidos graxos essenciais, em razão de não serem sintetizados pela espécie humana, pois não possuímos as enzimas dessaturases especificamente responsáveis por adicionar uma dupla ligação antes do nono carbono a partir da extremidade metil (distal). As enzimas necessárias para essa finalidade são o delta-9 e delta-15 dessaturases. Essas enzimas transformam o ácido oléico (18:1 ômega-9) em ácido linoleico (18:2 ômega-6) e ácido α -linolênico (18:3 ômega-3); estes ácidos graxos essenciais devem então ser adquiridos de fontes dietéticas (RUBIO-RODRÍGUEZ et al., 2010; WAITZBERG, 2012).

O ácido linoleico e ácido α -linolênico dão origem a outros derivados de ácidos graxos de cadeia longa e a uma série de outros mediadores lipídicos, incluindo prostaglandinas, leucotrienos e lipoxinas (MCCUSKER; GRANT-KELS, 2010). O

ácido araquidônico (AA) (20:4n,6) pertence a família PUFAs n-6, cujos componentes são sintetizados a partir do ácido linoleico. Já os PUFAs n-3 representados pelo ácido eicosapentaenoico (EPA) (20: 5n, 3), docosapentaenoico (DPA) (22: 5n,3) e docosahexaenoico (DHA) (22: 6n,3), são sintetizados a partir do ácido α -linolênico (RUBIO-RODRÍGUEZ et al., 2010). O ácido linoleico é encontrado nos óleos de girassol, milho, soja, semente de uva, gérmen de trigo, enquanto o ácido α -linolênico é encontrado principalmente em óleos de canola, linhaça e soja. No entanto, as fontes naturais mais importantes do PUFAs n-3 são provenientes de organismos marinhos (peixes, frutos do mar, algas) que são alimentados direta ou indiretamente pelo fitoplâncton marinho, o principal produtor do ômega-3 (MCCUSKER; GRANT-KELS, 2010).

Peixes magros, como o bacalhau, armazenam seus lipídios no fígado, enquanto que peixes gordurosos, como cavala, arenque, salmão, atum e sardinha, armazenam lipídios em sua carne (CALDER, 2012a). O óleo de peixe é obtido a partir da carne gordurosa ou do fígado de peixe magro e compreendem aproximadamente 30% de EPA e DHA. É importante notar que diferentes tipos de peixes contêm diferentes quantidades desses ácidos graxos e podem ter diferentes proporções de EPA:DHA, como exemplo, o óleo de fígado de bacalhau é mais rico em EPA do que em DHA, enquanto o óleo de atum é mais rico em DHA do que em EPA. Isso ocorre porque o teor e tipo de PUFAs n-3 são influenciados por diversos fatores, incluindo as características metabólicas do peixe, sua dieta, a temperatura da água em que vivem e a estação do ano (CALDER, 2012a). O aumento do consumo de PUFA n-3 substitui parcialmente os PUFA n-6 (ácido araquidônico, principalmente) nos fosfolipídios das células por EPA e DHA. Esse aumento ocorre em um tempo e de maneira dependente da dose ingerida e está relacionado a efeito protetor em diversas condições inflamatórias e autoimunes (CALDER, 2017).

Existem alguns mecanismos gerais pelos quais os PUFAs n-3 pode afetar o comportamento celular e tecidual para induzir suas ações fisiológicas, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1 Resumo dos mecanismos de ação dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 (EPA e DHA) nas células imunes e inflamatórias.

Efeitos	Mecanismo(s) susceptível envolvido
Diminuição da produção de eicosanóides a partir do ácido araquidônico	Diminuição do ácido araquidônico em fosfolipídios da membrana Inibição do metabolismo do ácido araquidônico Diminuição da expressão do gene da ciclooxigenase-2 (via diminuição da ativação de NF-kB)
Aumento da produção de eicosanóides a partir do EPA	Aumento do EPA nos fosfolipídios de membrana
Aumento da produção de resolvinas e protectina	Aumento do EPA e DHA nos fosfolipídios de membrana Inibição do metabolismo do ácido araquidônico
Diminuição da produção de citocinas inflamatórias	Diminuição da expressão de genes de citocinas inflamatórias (via diminuição da ativação de NFkB) Indução e ativação do PPAR γ Diminuição da geração de sinais intracelulares devido ao rompimento da cadeia lipídica da membrana Ativação de sinalização GPR120
Quimiotaxia leucocitária reduzida	Diminuição da produção de alguns quimioatrativos Diminuição da expressão de receptores quimiotáticos
Diminuição da reatividade das células T	Diminuição da geração de sinais intracelulares devido ao rompimento da cadeia lipídica da membrana
Diminuição da apresentação de antígenos	Diminuição da expressão de MHC devido à ruptura da cadeia lipídica da membrana

Fonte: adaptado de (CALDER, 2013)

Os PUFAs n-3 agem como agonistas do receptor de ativação de proliferação de peroxissomas (PPAR), e através desta ligação são capazes de regular o metabolismo e outras respostas celulares e teciduais, incluindo a diferenciação de adipócitos e resposta inflamatória. Este mecanismo pode explicar algumas das ações fisiológicas do PUFAs n-3, por exemplo, sua capacidade de reduzir as concentrações de triglicérides no plasma em jejum e reduzir a inflamação devido à diminuição da produção das citocinas inflamatórias TNF- α e IL-6 (CALDER, 2012, 2017). Outro mecanismo pelo qual o PUFA n-3 exerce seus efeitos anti-inflamatórios é através da inibição da ativação de NFkB que ocorre em resposta a estímulos inflamatórios extracelulares. O PUFA n-3 diminui a fosforilação da I κ B, uma proteína inibitória do NFkB, consequentemente reduzindo a ativação do NFkB e suprimindo a ativação de genes envolvidos no processo inflamatório. Embora os

efeitos anti-inflamatórios do PUFA n-3 no NFκB estejam envolvidos no processo de sinalização que levam à sua ativação, há pelo menos dois mecanismos que os ácidos graxos inibem a ativação do NFκB: 1º) a interação entre PPAR e NFκB; os PPAR ativados interagem fisicamente com o NFκB, impedindo a sua translocação para o núcleo. Assim, através da ligação ao PPAR, os PUFA n-3 podem inibir a regulação positiva dos genes alvo de NFκB. 2º) o receptor acoplado à proteína G120 (GPR120) é ativado pelo EPA e DHA e esta ativação ocasiona a inibição da fosforilação do IκB (CALDER, 2012a, 2017, 2012b). As ações dos PUFAs n-3 também podem ser observadas através de mudanças na composição dos fosfolipídios da membrana celular; a composição destes fosfolipídios é importante para manter a integridade e fluidez da membrana, além de atuarem como moléculas de sinalização, ligantes (ou precursores de ligantes) para fatores de transcrição, como PPAR, ou precursores para a biossíntese de mediadores lipídicos, como eicosanóides que estão envolvidos na regulação de muitas respostas celulares e teciduais (CALDER, 2012a).

A suplementação dietética com óleo de peixe resulta na modificação dos perfis de ácidos graxos, com um aumento no conteúdo de EPA e DHA no plasma, plaquetas, eritrócitos, leucócitos, enterócitos, tecido cardíaco, hepático etc. A incorporação de EPA e DHA ocorre de forma dose-resposta e esses ácidos graxos frequentemente substituem o PUFA n-6, como o ácido araquidônico, principal responsável pelos efeitos inflamatórios dos PUFAs n-6 (BURDGE; CALDER, 2015; GIL, 2002).

Eicosanóides são mediadores inflamatórios de origem lipídica que quando produzidos a partir do AA dão origem a várias prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Estes têm papéis bem estabelecidos na regulação da inflamação, imunidade, agregação plaquetária, contração da musculatura lisa e função renal (KENDALL; NICOLAOU, 2013). Os PUFAs n-3 possuem a capacidade de inibir a resposta inflamatória aguda, induzida ou agravada por eicosanóides provenientes do AA, devido a uma diminuição na disponibilidade de AA, uma vez que este serve como substrato para a síntese de eicosanóides da classe par, como as prostaglandinas 2, leucotrienos 4, e tromboxanos A₂ que possuem um maior poder inflamatório comparado aos da classe ímpar oriundos do PUFA n-3 como as prostaglandinas da série 3, leucotrienos da série 5, e tromboxanos A₃, que têm menor efeito inflamatório. Essas duas classes de PUFAs competem entre si pelas

mesmas vias enzimáticas da síntese de ciclooxygenase e lipooxygenase (Figura 4) (CALDER, 2012a; WAITZBERG, 2012).

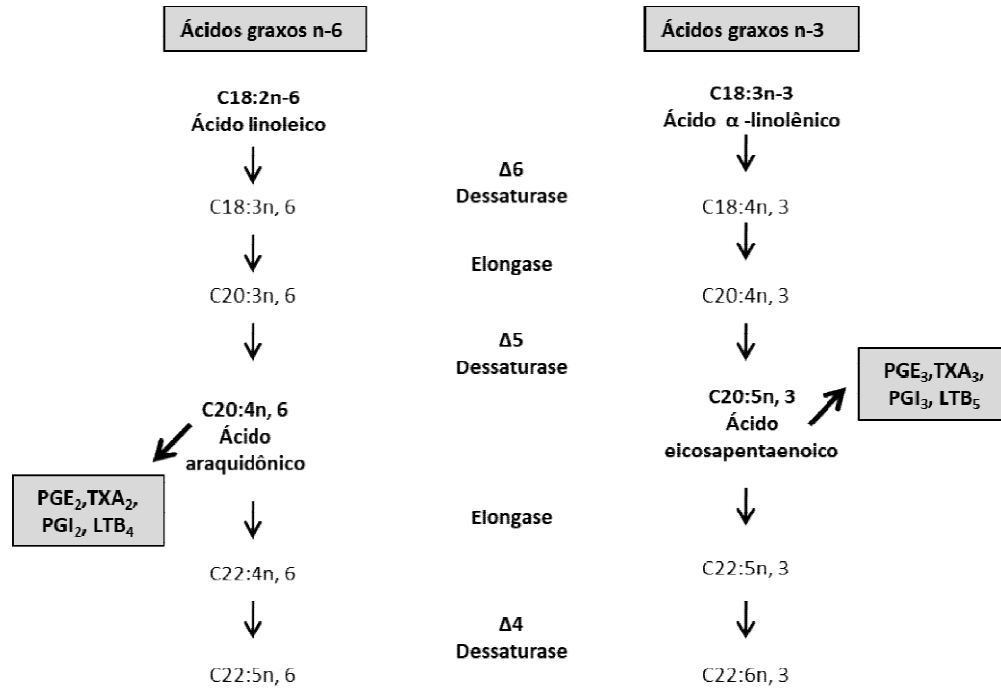


Figura 4 Metabolismos dos ácidos graxos ômega-6 e ômega-3. PG, prostaglandina; TX, tromboxano; LT, leucotrieno. Fonte: Adaptado de (WOLTERS, 2005)

1.6.1 Ácidos graxos poli-insaturados n-3 na psoríase

A pele psoriásica é caracterizada por alterações na composição dos ácidos graxos presentes na pele e eritrócitos. Os eicosanóides desempenham um papel importante na patogênese da psoríase; concentrações elevadas de AA e seus metabólitos estão presentes, sendo o LTB₄ considerado um dos principais mediadores da inflamação na psoríase (CORROCHER et al., 1989). As lesões psoriásicas podem ser descritas como hiperplasia e diferenciação incompleta dos queratinócitos, capilares dilatados na derme papilar e por infiltração de leucócitos na epiderme e derme. Essas manifestações podem ser explicadas pela ação dos eicosanóides, uma vez que estes afetam os vasos sanguíneos, células inflamatórias,

e estão envolvidos no crescimento e diferenciação dos queratinócitos (IKAI, 1999; KENDALL; NICOLAOU, 2013).

O mecanismo de ação do óleo de peixe no tratamento da psoríase é baseado na alteração da composição lipídica da membrana epidérmica e eritrocitária; dietas ricas em PUFA n-3 resultam na substituição de AA por PUFA n-3 nos fosfolípidios de membrana (MAYSER et al., 1998). O EPA pode atuar como um inibidor competitivo da conversão de AA para PGE₂ e LTB₄, além do que os metabólitos do EPA, incluindo o LTB₅, são mediadores inflamatórios menos potentes do que os produtos de degradação do AA (GRIMMINGER et al., 1993; WOLTERS, 2005).

Os efeitos benéficos após a suplementação com PUFA n-3 na psoríase ainda são controversos. Alguns estudos relatam melhora no eritema, descamação, infiltração, prurido e área de pele envolvida (ADIL; SINGH; MAHESHWARI, 2017; BALBÁS; REGAÑA; MILLET, 2011; BITTINER et al., 1987; GRIMMINGER et al., 1993; GUIDA et al., 2014; GUPTA et al., 1989; MAURICE et al., 1987; MAYSER et al., 1998), assim como redução dos marcadores inflamatórios (GRIMMINGER et al., 1993; MAYSER et al., 1998). No entanto, alguns estudos não encontraram redução significativa na descamação, eritema, espessura ou área da pele envolvida (BJÖRNEBOE et al., 1998; GUPTA et al., 1990; SOYLAND et al., 1993).

2 JUSTIFICATIVA

Apesar da psoríase, ser uma doença inflamatória crônica e afetar principalmente pele, unhas e articulações, ela é doença sistêmica que pode ocasionar diversas manifestações clínicas. O tratamento prolongado pode ocasionar elevado impacto psicológico, social e econômico, podendo assim afetar a qualidade de vida do paciente. A inclusão de suplementos alimentares como PUFAs n-3 associados ao tratamento medicamentoso emerge como potencial estratégia para a terapêutica da psoríase e as comorbidades a ela associadas, devido seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes podendo melhorar o quadro clínico da doença.

Além disto, nós não temos o conhecimento de nenhum estudo até o momento, que tenha avaliado o envolvimento do perfil inflamatório, moléculas de adesão, estresse oxidativo, gravidade da doença e avaliação da qualidade de vida concomitantemente em pacientes com psoríase suplementados com PUFA n-3.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Fazer uma revisão bibliográfica sobre a ação dos PUFA n-3 de óleo de peixe em pacientes com psoríase e verificar os efeitos dessa suplementação sobre a gravidade da doença, perfil inflamatório, estado redox, moléculas de adesão e impacto na qualidade de vida de pacientes com psoríase.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão bibliográfica sobre a ação dos PUFA n-3 de óleo de peixe no tratamento de pacientes com psoríase;
- Avaliar parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com psoríase antes e após a suplementação com óleo de peixe;
- Avaliar os efeitos da ingestão do óleo de peixe nos marcadores inflamatórios e gravidade da doença em pacientes com psoríase;
- Avaliar os perfis oxidativo e nitrosativo, as moléculas de adesão e o PAI-1 de pacientes com psoríase antes e após 90 dias de suplementação com óleo de peixe;
- Avaliar o impacto da suplementação com óleo de peixe na qualidade de vida de pacientes com psoríase.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Artigo de revisão

As buscas foram realizadas em três bases de dados bibliográficas: PubMed, Science Direct e Scielo. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas. Foram selecionados artigos originais de língua inglesa com estudos realizados em humanos, utilizando os termos: *psoriasis* combinado com *fish oil*, *polyunsaturated fatty acids n-3*, *omega-3* e *immunopathogenesis*. Não houve limite de tempo (ano) de publicação devido à escassez de artigos publicados sobre o assunto. Os artigos analisaram os efeitos do PUFA n-3 de óleo de peixe suplementado na forma oral isolado, oral combinado com UVB, tópico de vitamina D e corticoide, intravenoso e óleo de peixe tópico em pacientes com psoríase.

4.2 Amostra e delineamento

Este estudo clínico, de intervenção nutricional incluiu 44 pacientes com diagnóstico de psoríase em placas (25 mulheres e 19 homens), com idade entre 24 e 79 anos e atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Londrina, Paraná, Brasil.

Os pacientes após o pareamento por sexo, idade, etnia, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA) foram divididos em dois grupos, Grupo controle (n = 20): os pacientes foram orientados a manter sua dieta habitual e não fizeram uso de nenhum suplemento (placebo). Grupo óleo de peixe (n = 24): os pacientes também foram orientados a manter sua dieta habitual e receberam 3g de PUFA n-3 de óleo de peixe ao dia (10 cápsulas). Cada cápsula de óleo de peixe contém 300 mg de PUFA n-3 originários da sardinha (180 mg de EPA e 120 mg DHA) (Tabela 2). As cápsulas foram ingeridas no café da manhã, almoço e jantar. Os indivíduos foram recomendados a não se deitar após as refeições para evitar efeitos colaterais desagradáveis, como regurgitação, azia e plenitude gástrica.

Algumas medidas foram tomadas para otimizar e avaliar a adesão do paciente. As cápsulas de óleo de peixe foram entregues no início da pesquisa (T0) e

após 45 dias de experimento. Neste segundo momento, realizou-se a contagem das cápsulas para verificar se a ingestão estava correta. Repetiu-se este procedimento ao final dos 90 dias de experimento. Além disso, foram realizadas entrevistas telefônicas para avaliar se os pacientes estavam usando corretamente as cápsulas e para evitar mudanças no estilo de vida.

Tabela 2- Certificado de análises das cápsulas de óleo de peixe (ômega-3/ 1000mg) utilizadas no estudo.

TESTE FÍSICO-QUÍMICO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Aspectos da cápsula	Cápsula gelatinosa mole, incolor, em formato 16 oblonga	Conforme
Aspecto do conteúdo	Líquido oleoso, cor amarelo pálido, odor e sabor característico de peixe e livre de matéria estranha	Conforme
Umidade	Máx. 15%	13,67%
Pesa da cápsula (conteúdo)	1000mg/cáps. (925 a 1075mg/cáps) RSD <6,0%	981mg/ cáps 0,99%
Desintegração	Max. 30min	10'06"
Teor de EPA	Mínimo 18,00%	19,0%
Teor de DHA	Mínimo 12,00%	13,0%
METAIS PESADOS	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Mercúrio	<0,01 ppm	<0,01 ppm
Chumbo	<0,1 ppm	<0,1 ppm
Cádmio	<0,1 ppm	<0,1 ppm
Arsênio	<0,1 ppm	<0,1 ppm
MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Contagem total	Máx. 300 UFC/g	<300
Fungos	Máx. 100 UFC/g	<100
<i>Escherichia coli</i>	Ausente	Ausente
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausente	Ausente
<i>Salmonella sp</i>	Ausente	Ausente
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente	Ausente

Fonte:Ad Oceanum Indústria e Comércio, Ltda. Lote: P160455. Fabricação: 09/2016.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão deste estudo foram indivíduos com diagnóstico de psoríase em placas, de ambos os sexos e com idade entre 18 e 79. Os critérios de

exclusão foram o paciente apresentar característica clínicas ou laboratoriais de outras doenças autoimunes, tireoideanas, suprarrenais, renais, hepáticas, infecciosas, oncológicas e fazerem uso de terapia de reposição hormonal e uso de suplementos antioxidantes.

4.4 Aspectos éticos e consentimento

A pesquisa foi conduzida em conformidade com todas as normas estabelecidas de experimentação humana. Além disso, o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UEL aprovou todos os procedimentos envolvendo os participantes humanos, conforme aprovação de número CAAE: 51826215.0.0000.523, Número do Parecer: 1.556.235 de 23/05/2016 (Anexo 1). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os indivíduos incluídos no estudo (Apêndice 1). Esta investigação clínica foi conduzida de acordo com os princípios expressos na Declaração de Helsinki e suas alterações posteriores.

4.5 Características dos Pacientes

Foram coletados dados demográficos (idade, sexo, etnia), epidemiológicos e antropométricos (peso, altura, Índice de massa corporal (IMC), Circunferência abdominal (CA)) e pressão arterial dos indivíduos inseridos no estudo. Informações como, Índice de extensão e gravidade da psoríase (PASI), Índice dermatológico de qualidade de vida (DLQI) e uso de medicamentos foram obtidas na avaliação clínica realizada por médicos dermatologistas (Apêndice 2). Todos os indivíduos envolvidos neste estudo relataram não fazer uso de bebidas alcoólicas regularmente e não praticavam exercícios físicos regularmente, além de não estarem fazendo nenhum tipo de restrição alimentar.

As medidas antropométricas foram tomadas. O peso corporal foi medido com precisão de 0,1 kg no período da manhã, utilizando uma balança eletrônica, com os indivíduos vestindo roupas leves e sem sapatos; a altura foi medida com precisão de 0,1 cm usando um estadiômetro. O IMC foi calculado a partir do peso (kg) dividido pela altura (m) elevado ao quadrado. A CA foi medida com os pacientes em pé, na

metade da distância entre a face inferior da última costela e a porção superior da crista ilíaca e expressa em cm. Após o paciente permanecer sentado, foram realizadas três aferições da pressão arterial no braço esquerdo usando um esfigmomanômetro calibrado com um intervalo de 1 minuto entre as mensurações. A média das leituras foi utilizada na análise, expressas em mmHg.

4.6 Gravidade da doença e qualidade de vida dos pacientes

A avaliação da gravidade da psoríase foi realizada através do Índice de Severidade de Área de Psoríase (PASI) (FREDRIKSSON; PETTERSSON, 1978), que quantifica a presença de prurido, eritema, espessura e descamação presentes na cabeça, tronco, extremidades superiores e extremidades inferiores, sendo estas áreas avaliadas separadamente. Os pacientes foram classificados como portadores de psoríase leve (PASI <3), moderada (PASI 3-10) ou severa (PASI >10) (Anexo 2).

A qualidade de vida dos pacientes com psoríase foi determinada pelo questionário Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) que incluiu 10 questões relacionadas à qualidade de vida do paciente na última semana (FINLAY; KHAN, 1994) (Anexo 3). O índice é determinado pela soma da pontuação obtendo-se um valor final de 0 (não afeta a qualidade de vida) até 30 (afeta muito a qualidade de vida).

4.7 Marcadores laboratoriais

Após jejum de 12 horas, amostra de sangue venoso foi colhido usando tubos estéreis (BD Vacutainer® Ultra Touch™, Franklin Lakes, NJ, EUA), com EDTA como anticoagulante e tubos sem EDTA. O sangue total foi centrifugado a 3.000 rpm por 15 minutos e as amostras de plasma e soro foram separadas e seguidamente distribuídas em alíquotas e armazenadas a -80°C para análises subsequentes.

A contagem de leucócitos e a velocidade de hemossedimentação (VHS) foram determinadas por meio de autoanalisadores Mindray BC6800 e Alifax test1 HTL, respectivamente, os níveis séricos de PCR ultrasensível (usPCR) foram quantificados por nefelometria (Behring Nephelometer II, Dade Behring, Marburg, Germany) e os níveis séricos de ferritina foram avaliados por quimioluminescência

(CMIA, Architech™, Abbott Laboratory, Abbott Park, IL, USA).

4.8 Moléculas de Adesão e Inibidor do Ativador de Plasminogênio Tipo-1 (PAI-1)

Os níveis plasmáticos do Inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 (PAI-1) e das moléculas de adesão: molécula de adesão celular endotelial plaquetária (PECAM-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), selectina endotelial (E-selectina), selectina plaquetária (P-selectina) foram dosados pelo *Human Magnetic Adhesion 6-Plex Panel* (Novex Life Technologies, Frederick, Estados Unidos da América) para a plataforma Luminex®.

4.9 Biomarcadores de estresse oxidativo e nitrosativo

4.9.1 Determinação de hidroperóxidos lipídicos iniciados por terc-butil (CL-LOOH)

Os hidroperóxidos lipídicos presentes no plasma e nos eritrócitos foram avaliados por quimioluminescência iniciada por terc-butil hidroperóxido (CL-LOOH), conforme descrito anteriormente por Gonzalez Flecha et al, 1991 (GONZALEZ FLECHA; LLESUY; BOVERIS, 1991). O método QL foi realizado em um equipamento Luminômetro GloMax® para ensaios de Luminescência (Turner Biosystems Instrument, Sunnyvale, CA, EUA). Uma média de leituras realizadas após 1 hora de reação foi expressa em contagens por minuto (cpm).

4.9.2 Determinação de Produtos de Proteína de Oxidação Avançada (AOPP)

AOPP foi determinada no plasma usando o método semiautomatizado descrito por Witko-Sarsat et al. (1996). AOPP resulta da oxidação de resíduos de aminoácidos como a tirosina, que são detectados por espectrofotometria. As concentrações de AOPP foram expressas como micromoles por litro ($\mu\text{mol} / \text{L}$) de equivalentes de cloramina T (WITKO-SARSAT; FRIEDLANDER, 1996).

4.9.3 Avaliação de metabólitos de óxido nítrico (NO_x)

A concentração de metabólito de óxido nítrico na amostra foi estimada pela medição dos metabólitos de nitritos (NO₂⁻) e nitratos (NO₃⁻) utilizando esferas de cádmio para a redução do nitrato em nitrito. As concentrações desses metabólitos foram posteriormente determinadas de acordo com o método proposto por Navarro-González et al.1998. Os valores de NO_x foram expressos em μM (NAVARRO-GONZÁLVIZ; GARCÍA-BENAYAS; ARENAS, 1998).

4.9.4 Grupamento Sulfidrila (-SH) de proteínas

Os grupos sulfidrila (-SH) de proteínas foram avaliados no plasma por um ensaio espectrofotométrico baseado em ácido 2,2-ditiobisnitrobenzóico (DTNB), como relatado anteriormente por Hu,1994. Os resultados foram expressos em μM (HU, 1994).

4.9.5 Capacidade Antioxidante Total do Plasma (TRAP / AU)

O TRAP foi determinado por quimioluminescência conforme Repetto et al. 1996. Este método detecta antioxidantes plasmáticos hidrossolúveis e / ou lipossolúveis, medindo o tempo de inibição da quimioluminescência induzida por 2,2-azobis (2-aminopropano). O sistema foi calibrado com Trolox análogo da vitamina E, e os valores de TRAP foram expressos em equivalente a μM Trolox / mg de ácido úrico(UA) (REPETTO et al., 1996).

4.10 Análise estatística

O tamanho da amostra foi estimado estatisticamente para cada grupo considerando um poder estatístico de 80% e o nível de significância bilateral de $p < 0,05$. O tamanho da amostra foi calculado para detectar diferenças estatísticas de pelo menos 10% nos parâmetros avaliados. O programa Cal Stat foi usado para o cálculo do tamanho da amostra, com base na média e desvio padrão para alguns dos parâmetros avaliados anteriormente em outros estudos.

Os dados categóricos foram analisados com o teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Os resultados foram demonstrados em número absoluto e porcentagem. O teste de pares casados de Wilcoxon foi realizado para verificar as alterações desde o início (alterações intragrupo). O teste de Mann-Whitney foi realizado para comparar os valores basais e as diferenças entre os grupos de tratamento (alterações intergrupos). Os dados são expressos como medianas e percentis 25 a 75. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o IBM SPSS, versão do Windows 24. Os testes foram bicaudais e um nível alfa de 0,05 indicou resultados estatisticamente significativos.

5 RESULTADOS

O presente estudo deu origem a dois trabalhos: o primeiro, um artigo de revisão intitulado “n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in psoriasis: a review”, publicado na revista *Nutrire* (2017). O segundo, um artigo científico original intitulado “Supplementation with fish oil improves life quality, and decreases inflammatory status and oxidative stress profile in patients with psoriasis” submetido para revista *Nutrition* com fator de impacto 3,42.

5.1 Artigo 1: Action of n-3 polyunsaturated fatty acids in psoriasis

Mari et al. *Nutrire* (2017) 42:5
DOI 10.1186/s41110-016-0029-3

Nutrire

REVIEW

Open Access

n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in psoriasis: a review



Naiara Lourenço Mari¹, Andréa Name Colado Simão² and Isaías Dichi^{3*}

Abstract

Psoriasis is an immune mediated chronic inflammatory disease of unknown etiology and characterized by epidermal hyperplasia and inappropriate immune activation, which affects the skin and joints as well. The immunopathogenesis of psoriasis involves changes in the innate and acquired (T lymphocytes) immune system. The cells of the innate immune system when activated produce growth factors, cytokines, and chemokines that act on cells of the acquired immune system and vice versa, being characterized as atype 1 immune response disease. Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids, mainly eicosapentaenoic (EPA), and docosahexaenoic acids (DHA), reduce symptoms in many inflammatory skin diseases. The mechanism of action of fish oil in the treatment of psoriasis is widely based on the alteration of epidermal and blood cell membrane lipid composition. In the present study, we performed a review of the several studies, which analyzed the action of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with psoriasis. Taken together, the majority of the studies showed that n-3 polyunsaturated fatty acids, mainly from marine origin, have beneficial effects and can be utilized as adjuvant therapy in psoriasis treatment. Both oral and intravenous administration of fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids had positive effects. However, further studies are warranted to answer many intriguing questions, for instance, the ideal quantity of fish oil to be utilized, the effect on different forms and severity of psoriasis and last, but not least, the consequences of using fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids on the cardiovascular features of patients with psoriasis.

Keywords: Fish oil, n-3 polyunsaturated fatty acids, Psoriasis, Immunopathogenesis

Action of n-3 polyunsaturated fatty acids in psoriasis

Naiara Lourenço Mari, MSC¹; Andréa Name Colado Simão², PhD; Isaias Dichi, MD, PhD³

¹Post graduate student of the Program of Health Sciences, State University of Londrina, Paraná, Brazil. Email: naiaralm@hotmail.com

²Department of Pathology, Clinical Analysis, and Toxicology, State University of Londrina, Paraná, Brazil. Email: deianame@yahoo.com.br

³Department of Internal Medicine, State University of Londrina, Paraná, Brazil. Email: dichi@sercomtel.com.br

Corresponding author: Isaias Dichi, MD, PhD

Postal address: Department of Internal Medicine. Street Robert Koch n. 60, State University of Londrina. Londrina, Paraná, Brazil. Zip code: 86038-440

Telephone: (55) 43 3371 2332

Email: dichi@sercomtel.com.br

FAX: (55) 43 3371 5100

ABSTRACT

Psoriasis is an immune mediated chronic inflammatory disease of unknown etiology and characterized by epidermal hyperplasia and inappropriate immune activation, which affects the skin and joints as well. The immunopathogenesis of psoriasis involves changes in the innate and acquired (T lymphocytes) immune system. The cells of the innate immune system when activated produce growth factors, cytokines and chemokines that act on cells of the acquired immune system and vice versa, being characterized as a type 1 immune response disease. Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA), mainly eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acids (DHA) reduce symptoms in many inflammatory skin diseases. The mechanism of action of fish oil in the treatment of psoriasis is widely based on the alteration of epidermal and blood cell membrane lipid composition. In the present study, we performed a review of the several studies, which analyzed the action of n-3 PUFA in patients with psoriasis. Taken together, the majority of the studies showed that n-3 PUFA, mainly from marine origin, have beneficial effects and can be utilized as adjuvant therapy in psoriasis treatment. Both oral and intravenous administration of fish oil n-3 PUFA had positive effects. However, further studies are warranted to answer many intriguing questions, for instance, the ideal quantity of fish oil to be utilized, the effect on different forms and severity of psoriasis and last, but not least, the consequences of using fish oil n-3 PUFA on the cardiovascular features of patients with psoriasis.

Keywords: Fish oil, n-3 polyunsaturated fatty acids, psoriasis, immunopathogenesis.

Introduction

Psoriasis is an immune mediated chronic inflammatory disease of unknown etiology and characterized by epidermal hyperplasia and inappropriate immune activation, which affects the skin and joints as well. In the skin, it is characterized by multiple erythematous scaly lesions where well-defined plaques arise mainly the in elbows, knees, scalp, navel and lower back, but it is possible that the disease spreads throughout the body in a systemic way as erythroderma: [1,2,3]. In the joints, it attacks the insertions of tendons by provoking pain and inflammation followed by a joint deformity, especially in small joints[2].Psoriasis affects both sexes and people of all ages exhibiting peaks of incidence in adulthood (75% of the patients before 40 years of age) [3,4]. It is a disease with bimodal prevalence peak, one being around 20 years old and another occurring later around 50 years old.

Clinical manifestations of psoriasis are different; they may vary from a limited disease to a very extensive skin lesion and is characterized by periods of remissions and exacerbations [5]. The clinical forms of psoriasis include vulgar or plaque, guttate, erythrodermic and pustular. Psoriasis vulgaris affects approximately 85 to 90% of all patients with the disease; scaly, erythematous plaques develop in a fairly symmetrical distribution. Any part of the skin may be affected; the most common sites are the scalp, elbows, knees, shins, umbilicus, sacrum and genitalia. Plaques may range in size from a few millimeters to a large part of the trunk or limb. Guttate psoriasis is characterized by small scaly erythematous papules and predominates in the members but not on palms and soles, usually occurring in adolescents or younger adults often after infectious conditions. Erythrodermic psoriasis affects more than 90% of body surface with scales and intense subacute or chronic erythema and overall poor health. It may occur due to worsening of psoriasis plaques or generalized pustular form and possibly as an early manifestation of the disease. At last, the pustular psoriasis, which can have a local or generalized presentation. Where as the local form is characterized by papules and/or erythematous plaques usually limited to the palms and/or plants (palmar-plantar pustular psoriasis) that occurs in adults, most commonly in females, the generalized pustular psoriasis is characterized by sterile pustules, with fever and overall poor health such as body pain and diarrhea. Mostly, it occurs in patients with psoriasis plaque, after exposure

with aggravating factors, such as hypocalcemia, interruption of systemic corticosteroid therapy, infection and untimely topical therapy[3,4].

The relationship between psoriasis and other diseases has drawn increasing interest in recent years. Growing evidence suggests that cardiovascular disease, obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome are found at a higher prevalence in psoriasis patients when compared with the general population. These associations between psoriasis and these diseases may be due to the systemic inflammatory mediators, which are generated in all aforementioned conditions [6].

Immunopathogenesis of psoriasis

The immunopathogenesis of psoriasis involves changes in the innate and acquired (T lymphocytes) immune system. The cells of the innate immune system when activated produce growth factors, cytokines and chemokines that act on cells of the acquired immune system and vice versa, being characterized as a type 1 immune response disease, such as diabetes mellitus and multiple sclerosis[7,8].

Normally, the skin renewal occurs around 28 to 30 days with the formation of new cells on its lower layer and with the ripening, migrates to the top layer of skin dropping in an unnoticed way. In psoriasis, the cell cycle changes fast and can be reduced to four days. These altered cells accumulate composing whitish plates with erythroderma originating typical lesions of the disease[9].

There is activation of the innate immune system cells (dendritic cells and keratinocytes). Several environmental factors such as mechanical trauma, infections, drugs, emotional stress or even change of the own skin in the constitution of keratinocytes are considered triggers of the disease [1]. The mechanical trauma, for example, can activate keratinocytes in the same way that the binding of antigens of infectious agents to toll-like receptors in dendritic cells and keratinocytes can lead to their activation, producing several chemokines, cytokines, interleukin 1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor (TNF- α), growth factors and heat shock proteins [8].

Fish oil and psoriasis

Humans, with the exception of long chain n-3 PUFA and n-6 PUFA, which are called essential, can synthesize many of the fatty acids. n-6 polyunsaturated fatty acids as arachidonic acid (AA) can be synthesized by humans from linoleic acid (C18:2n-6, LA), whereas n-3 PUFA fatty acids represented by eicosapentaenoic (EPA), docosapentaenoic (DPA) and docosahexaenoic acids (DHA) are synthesized from α -linolenic acid (C18:3n-3, ALA)[10,11]. LA is found in the oils of safflower, grape seed, poppy seed, sunflower, hemp, corn, wheat germ, cottonseed, and soybean[19], whereas ALA is found mainly in oils of canola, linseed and soy. However, the most important natural sources of n-3 PUFA are marine organisms (fish, seafood, algae) that are fed directly or indirectly from marine phytoplankton, the primary producer of omega-3 [10].

n-3 polyunsaturated fatty acids, EPA and DHA, reduce symptoms in many inflammatory skin diseases [20]. The mechanism of action of fish oil in the treatment of psoriasis is widely based on the alteration of epidermal and blood cell membrane lipid composition (Table 1). The arachidonic acid (AA) is found in high levels in psoriatic skin lesions, and its metabolite, leukotriene B₄, is considered the principal mediator of inflammation in psoriasis [12]. When cyclooxygenase or lipoxygenase, or both, in the place of AA in cell membranes metabolize EPA, it may help to attenuate inflammation. The metabolites of EPA, including leukotriene B₅, are far less potent inflammatory mediators than the degradation products of AA [13]. The addition of fish oil to the diet of psoriasis patients leads to an increasing of the plasma and platelet EPA-to-AA ratios and to a significant *in vitro* decrease in leukotriene B₄ synthesis by neutrophils [12].

Soyland et al [14] conducted a 4-month, double blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial among 145 patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. The patients were randomly assigned to either the fish-oil group, in which each patient received six capsules daily (each capsule had 1 g of n-3 PUFA (51% EPA, 32% DHA) or to the control group in which each patient received six capsules of corn oil daily (each capsule containing 1 g of n-6 PUFA (26% oleic acid, 56% linoleic acid)); the score of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) levels did not change significantly in either group at the end of the trial. No clinically important difference was found between groups when subparts of the PASI score were

analyzed. However, fish oil group had a significant increasing in the ratio of EPA to AA in serum phospholipids and an increase in the ratio of polyunsaturated to saturated fatty acids.

(insert table)

In another study, 32 patients with chronic stable plaque psoriasis were instructed to continue with their usual topical treatments. They were randomly allocated to receive either 10 capsules fish oil daily containing 1.8 g EPA, or 10 capsules of olive oil. The treatment lasted for 12 weeks with assessments at 0, 4, 8, and 12 weeks. After 8 weeks treatment, there was a significant lessening of itching, erythema, scaling in the group treated with fish oil. No change occurred in the olive oil group [15]. In a third open study that included twenty-six patients with psoriasis, twenty-four had plaque-type psoriasis vulgaris, one had generalized pustular psoriasis, and one had palmo plantar pustulosis. The patients were instructed to take 18 capsules of EPA daily (3.2 g EPA and 2.2 g DHA per day), in addition to their regular daily diet for 8 weeks. No clinically significant improvement after fish oil supplementation in 8 weeks was found, although a single patient with pustular psoriasis showed significant improvement [16].

Fish oil has also been studied in combination with other therapies. Gupta et al [17] conducted a double blind, randomized, placebo-controlled study in 20 patients with mild to moderate psoriasis vulgaris. One group received 10 fish oil capsules twice daily (for a daily total of 3.6 g of EPA and 2.4 g of DHA), whereas controls received 10 capsules of olive oil. Patients were given fish oil (or placebo) for the first 3 weeks of the study (weeks 0-3). At this point, concomitant twice-weekly therapy with suberythemal doses of UVB phototherapy for the next 8 weeks was initiated (weeks 3-11). For the last 4 weeks of the study (weeks 11-15), only fish or olive oil was given. The total body surface area (TBSA) was significantly lower at week 15 in the fish oil treated group compared with the olive oil group (22% vs 45%) and greater clinical improvement (scale, erythema, thickness) was also observed in the fish oil group. Therefore, fish oil showed great benefit as an adjuvant therapy with suberythemal doses of ultraviolet UVB. In an open study of 30 patients with mild to moderate plaque psoriasis, 15 patients were given topical tacalcitol, a synthetic vitamin D3 analogue, and 2 daily capsules of Oravex® (280mg of EPA and 40 mg DHA per capsule), whereas the remaining 15 patients received topical treatment with

tacalcitol for 8 weeks. Supplementary treatment with n-3 PUFA complemented topical treatment and contributed significantly to reduction of PASI and in reducing injury to the scalp itching, erythema, desquamation and infiltration of the treated areas [18]. In another study, 25 patients with stable plaque psoriasis were randomly assigned to the fish or placebo oil groups. The daily intake of 10 fish oil capsules included 5.4 g of EPA and 3.6 g of DHA or 10 olive oil capsules, 3 times daily for 9 weeks. For the first 3 weeks only, both groups applied betamethasone dipropionate cream (moderate potency corticosteroid) (45 g/week) to the plaques of psoriasis twice daily. No clinically significant improvement occurred after fish oil supplementation [19].

Intravenous n-3 PUFA lipid infusions produced a significant improvement over the shortest time as compared to oral administration. Mayser et al [13] and Grimminger et al [20] each conducted double blind, randomized, controlled studies comparing the effect of intravenous n-3 PUFA to n-6 PUFA for the treatment of psoriasis. In the Mayser's et al [13] study, eighty-three patients hospitalized for chronic plaque-type psoriasis, participated in a 14-day trial. They were randomly allocated to receive daily infusions with either an n-3 PUFA-based lipid emulsion (Omegavenous; 200 ml/day with 4.2 g of both EPA and DHA) or a conventional omega-6 fatty acids emulsion (Lipovenous; EPA+DHA < 0.1 g/100 ml). The PASI scores decreased 11.2 ± 9.8 in the omega-3 group versus 7.5 ± 8.8 in the n-6 PUFA group ($p = 0.048$), with significantly better improvement in the n-3 PUFA group in erythema, scale, and induration. In Grimminger et al study [20], twenty patients hospitalized for acute guttate psoriasis with a minimum 10% of body surface area involvement (range 10–90%) received daily infusions with either an n-3 PUFA based lipid emulsion (100 ml/day with 2.1 g EPA and 21 g DHA) or a conventional n-6 PUFA lipid emulsion (EPA+DHA < 0.1 g/100 ml) for 10 days. The n-3 PUFA group demonstrated greater improvement across all clinical scores for erythema, infiltration, desquamation, compared with the omega-6 group.

Escobar et al [21] treated 25 patients with plaque psoriasis, applying topical fish oil (containing 15.8% EPA and 10.1% DHA) or liquid paraffin under an occlusive dressing daily for 4 weeks. Significant decreases in scale score and thickness were found in the fish oil treated group compared with control. No significant change in erythema was found. On the other hand, Henneicke-von Zepelinet al [22] studied fifty-two patients with moderate plaque psoriasis given topical n-3 PUFA (1% or 10%) therapy or placebo and have not found any statistically significant difference between

the treatment and placebo groups for local PASI, TBSA involvement, erythema, desquamation, induration or pruritus after 8 weeks.

Conclusions

Taken together, the majority of the studies showed that n-3 PUFA, mainly from marine origin, have beneficial effects and can be utilized as adjuvant therapy in psoriasis treatment. Both oral and intravenous administration of fish oil n-3 PUFA had positive effects. However, further studies are warranted to answer many intriguing questions, for instance, the ideal quantity of fish oil to be utilized, the effect on different forms and severity of psoriasis and last, but not least, the consequences of using fish oil n-3 PUFA on the cardiovascular features of patients with psoriasis.

1. Ethics approval and consent to participate

We performed a review of the literature on Action of n-3 polyunsaturated fatty acids in psoriasis. Therefore, this item is not applicable to the present study.

2. Consent for publication

Not applicable.

3. Availability of data and materials

This review was not sent to any other publication and we agree that Nutrire will have all the rights to publish it.

4. Competing interests

There are no competing interests of any participant of the study.

5. Funding

This work has not received any fund to be performed, but Dr, Isaias Dichi receives a fee from Araucaria Foundation (Parana) to develop a work on utilization of fish oil and olive oil in patients with psoriasis.

6. Authors' Contribution

Author`s contributions were as follows:

Naiara Mari Lourenço – wrote the present review

Andréa Name Colado Simão – had the idea of the review and helped to write the item entitled "Immunopathogenesis of Psoriasis".

Isaias Dichi - had the idea of the review and helped to write the item entitled "Fish oil in Psoriasis".

7. Acknowledgement

Not applicable.

8. Authors' information

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Av. Robert Koch, 60 - Vila Operária - Londrina – PR- CEP 86038-350, Brasil.

² Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Av. Robert Koch, 60 - Vila Operária - Londrina – PR- CEP 86038-350, Brasil.

³ Departamento de Medicina Interna. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Av. Robert Koch, 60 - Vila Operária - Londrina – PR- CEP 86038-350, Brasil.

List of abbreviations

AA	arachidonic acid
ALA	α -linolenic acid
APC	antigen presenting cell
DHA	docosahexaenoic acid
DPA	docosapentaenoic acid
EPA	eicosapentaenoic acid
IL	interleukin
INF- γ	interferon- γ
IP-10	interferon gamma-induced protein 10
LA	linoleic acid
MHC	major histocompatibility complex molecule
PASI	psoriasis area and severity index
STAT	signal transducer and activator of transcription
TBSA	total body surface area
Th	T helper cells
TNF- α	tumor necrosis factor- α
UVB	ultraviolet B

References

- 1 Sanchez APG. Imunopatogênese da psoríase. *An Bras Dermatol*. 2010; 85: 747-9.
- 2 Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
- 3 Maia CPA, Takahashi MDF, Romiti R. Consenso Brasileiro de psoríase 2012 guias de avaliação e tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2012;2ª Ed.
- 4 Berth-jones J. Psoriasis. *Medicine*. 2013;41:6.
- 5 Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 416-30.
- 6 Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:119-32.
- 7 Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445:866-73.
- 8 Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol*. 2007;157:1103-15.
- 9 Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33suppl93.
- 10 Rubio-Rodríguez N, Beltrán S, Jaime I, Diego SM, Sanz MT, Carballido JR. Production of omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrates: A review. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2010; 11:1-12.
- 11 McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the ω -6 and ω -3 fatty acids. *Clinics in Dermatology*. 2010; 28: 440-51.
- 12 Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2010; 28: 615-26.
- 13 Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, Bartak P, Buchvald J, Christophers E., et al. ω -3 Fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:539-47.
- 14 Soyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustad L., et al. Effect of dietary supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis. *N Engl J Medicine*. 1993;328:1812-6.
- 15 Bittiner SB, Cartwright I, Tucker WFG, Bleehen SS. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet* 1988;331:378-80.

- 16 Kettler AH, Baughn RE, Orengo IF, Black H, Wolf JE Jr. The effect of dietary fish oil supplementation on psoriasis: improvement in a patient with pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1267-73.
- 17 Gupta AK, Ellis CN, Tellner DC, Anderson TF, Voorhees JJ. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*.1989;120:801-7.
- 18 Balbás GM, Regaña MS, Millet PU. Study on the use of omega-3 fatty acids as a therapeutic supplement in treatment of psoriasis. *Clin, CosmetInvestigDermatol*. 2011;4:73-7.
- 19 Gupta AK, Ellis CN, Goldfarb MT, Hamilton TA, Voorhees JJ. The role of fish oil in psoriasis. A randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the effects of fish oil and topical corticosteroid therapy in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1990;29:591-5.
- 20 Grimminger F, Mayser P, Papavassilis C, Thomas M, Schlotzer E, Heuer KU, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis: rapid improvement of clinical manifestations and changes in neutrophil leukotriene profile. *ClinInvestig* 1993;71:634-43.
- 21 Escobar SO, Achenbach R, Iannantuono R, Torem V. Topical fish oil in psoriasis-a controlled and blind study. *ClinExp Dermatol*.1992;17:159-62.
- 22 Henneicke-von Zepelin HH, Mrowietz U, FärberL,Bruck-BorchersK, SchoberC, Huber J., et al. Highly purified omega-3-polyunsaturated fatty acids for topical treatment of psoriasis. Results of a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Br J Dermatol*.1993;129:713-7.

Table 1- Fish oil in the treatment of psoriasis

Study	Type of study	No of patients	Type of psoriasis	Therapy	Duration	Results	Ref.
Oral fish oil alone	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled	175	Moderate-to-severe plaque psoriasis	Oral fish oil (5 g EPA + DHA) Vs control corn oil	4 mon	No significant change in PASI, increasing in the ratio of EPA to AA in serum phospholipids Significantly better improvement in itching, erythema, scaling in the group fish oil,	[14]
Oral fish oil alone	Double-blind, randomized, placebo-controlled	32	Chronic stable plaque psoriasis	Oral fish oil (1.8 g EPA) Vs control olive oil	12 wks	no significant change in the group olive oil Significant improvement only in the 1 patient with pustular psoriasis	[15]
Oral fish oil alone	Double-blind, randomized, placebo-controlled	26	24 plaque psoriasis, 1 generalized pustular, 1 palmo plantar	3.2 g EPA and 2.2 g DHA per day	8 wks	Significantly greater total decrease in total TBSA and greater clinical improvement vs olive oil group	[16]
Oral fish oil + UVB	Double-blind, randomized, placebo-controlled	20	Mild to moderate psoriasis vulgaris	UVB + oral fish oil (3.6 g of EPA and 2.4 g of DHA) vs olive oil	Fish oil 15 wks; UVB from wk 3 to 11	Omega-3 group significantly reduces PASI, injury scalp, itching, erythema, scaling and infiltration.	[17]
Oral fish oil + tacalcitol	Prospective, open, controlled,	30	Mild to moderate plaque psoriasis	oral fish oil(640 mg daily EPA/ DHA) + tacalcitol vs control topical tacalcitol only	8 wks	No significance difference between fish oil and placebo	[18]
Oral fish oil + topical corticosteroid	Double-blind, randomized, placebo-controlled	25	Stable, plaque psoriasis	Fish oil (5.4 g EPA + 3.6 g DHA) vs olive oil + Topicalbetamethasone dipropionate lipid emulsion 200 ml/day (4.2 g of both EPA and DHA) or omega-6 fatty acids emulsion (EPA+DHA < 0.1 g/100 ml).	9 wks	PASI scores decreased by 11.2 ± 9.8 in the omega-3 group	[19]
Intravenous fish oil	Randomized, double-blind, parallel-group, multicenter	83	Chronic, plaque psoriasis		14 days		[13]

Intravenous fish oil	Double-blind, randomized, placebo-controlled	20	Acute psoriasis guttata	Lipid emulsion 100 ml/day with (2.1 g EPA and 21 g DHA) or a omega-6 lipid emulsion (EPA+DHA<0.1 g/100 ml)	10 days	Greater improvement in erythema, infiltration, desquamation in omega-3 group compared with omega-6 group	[20]
Topical fish oil	Randomized, placebo-controlled, single-blind	25	Plaque psoriasis	Topical fish oil (15.8% EPA + 10.1% DHA) vs Liquid paraffin	4 wks	Significantly improvement in scale score and thickness fish oil treated group.	[21]
Topical fish oil	Multicenter, double-blind, placebo-controlled	52	Moderate, plaque psoriasis	Topical Omega-3 (1% or 10%) vs placebo	8 wks	No statistically significant difference between omega-3 vs placebo group	[22]

AA, Arachidonic acid; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; TBSA, Total body surface area; UVB, ultraviolet B.

5.2 Artigo 2: Supplementation with fish oil improves life quality, and decreases inflammatory status and oxidative stress profile in patients with psoriasis.

Supplementation with fish oil improves life quality, and decreases inflammatory status and oxidative stress in psoriasis

Supplementation with Fish Oil in Psoriasis

Naiara Lourenço Mari¹, M.Sc., Lorena Flor da Rosa Franchi Santos¹, M.Sc., Daniela Frizon Alfieri¹, M.Sc., Tamires Fauzino¹, M.Sc., Marcell Alysson Batisti Lozovoy^{1,2}, PhD, Ligia Márcia Mário Martin³, MD, Julia Pagung Kipper³, MD, Clarissa Patias Lena³, MD, Priscila da Silva Taguti³, MD, Andréa Name Colado Simão^{1,2}, PhD, and Isaias Dichi⁴ MD, PhD.

¹ Research Laboratory in Applied Immunology – University of Londrina, Brazil.

²Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

³Department of Dermatology, University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

⁴Department of Internal Medicine, University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

NLM was responsible for recruiting the patients, interpretation of the results and the writing of the manuscript. LFRFS, DFA, TF and MABL were responsible for the laboratorial analysis; LMMM, JPK, CPL and PST were responsible for recruiting the patients, medical assistance, and interpretation of the results; ANCS and ID were responsible for the original concept of the study, the study design, interpretation of the results and the writing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

The manuscript has 4989 words and 03 tables.

Corresponding author: Isaias Dichi, MD, PhD. Department of Internal Medicine. Robert Koch Avenue n. 60, Cervejaria, University of Londrina. Londrina, Paraná, Brazil. CEP: 86038-440 Tel: (55) 43 3371 2234 E-mail: dichi@sercomtel.com.br

Abstract

Objective: This study verified the effects of fish oil n-3 fatty acids polyunsaturated (n-3 PUFA) on the inflammatory profile, redox state, adhesion molecules, severity of disease and impact on the life quality of patients with psoriasis. **Research Methods & Procedures:** Forty patients with chronic plaque psoriasis were randomized to one of two groups: fish oil group (n=20), which received 3g/d of fish oil n-3 PUFA (10 capsules) and control group (n=20), which maintained their usual diet. Inflammatory biomarkers, nitro-oxidative stress including lipid hydroperoxides (LOOH) in plasma and red blood cells, advanced oxidation protein products (AOPP), nitric oxide metabolites (NOx), sulfhydryl groups and total radical-trapping antioxidant parameter (TRAP) were measured as well as adhesion molecules and plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Dermatology Life Quality Index (DLQI) were also evaluated. All parameters were measured at baseline and after 90 days of supplementation. **Results:** The group receiving fish oil showed decreased erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p=0.007$), LOOH in red blood cells ($p=0.048$), AOPP ($p<0.001$) and increased sulfhydryl groups ($p=0.001$), TRAP ($p=0.010$) and DLQI. There were not significant results in adhesion molecules, PAI-1, NOx, LOOH in plasma and PASI. **Conclusion:** The present study indicated that ingestion of capsules of fish oil n-3 PUFA was able to improve life quality, to reduce inflammatory status, to decrease lipid peroxidation and protein oxidation, and to increase the total antioxidant capacity in patients with psoriasis.

Keywords: Psoriasis, n-3 fish oil fatty acids, inflammatory status, cell adhesion molecules, oxidative stress.

INTRODUCTION

Psoriasis is an immune-mediated hyperproliferative chronic inflammatory skin disease affecting about 1.3-2.2% of the world population [1]. The interaction among keratinocytes, neutrophils, mast cells, T cells, and dendritic cells is thought to create inflammatory and proliferative circuits mediated by chemokines and cytokines, which induce the development of psoriatic lesions, clinically characterized by sharply demarcated, erythematous, and scaly plaques [1]. Although of unknown etiology, psoriasis is likely to be triggered by immunological factors and plaque-type psoriasis represents the most common form of the disease [2].

Reactive oxygen species (ROS) can contribute to the development and/or maintenance of psoriasis at the molecular and cell level [3]. The increased levels of malondialdehyde (MDA) associated with decreasing plasma β -carotene, reduced glutathione (GSH) and α -tocopherol (vitamin E) were found in plasma and erythrocytes of psoriatic patients [4], as well as a decreased erythrocytes antioxidant activity verified by decreasing in catalase, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) activities [5,6]. The high level of MDA indicates an advanced peroxidative process in erythrocyte membranes, suggesting that increased peroxidation caused by decreasing in the levels of the antioxidants and antioxidant enzyme activities may be the essential mechanism of the membrane fluidity decrease observed in association with the exacerbation of the disease [4].

In turn, cell adhesion molecules act as signaling molecules and play an essential role in the regulation of inflammation and immune response. In psoriasis, E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) present in the endothelium are essential for the initial trafficking of lymphocytes for the dermal and epidermal lesions (adhesion molecules in keratinocytes). According to Veale et al. [7] the presence of VCAM-1 and intercellular adhesion molecules (ICAM-1) in the psoriatic skin suggests that these molecules may be responsible for cell-cell adhesion within the inflammatory lesion.

N-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) act by multiple mechanisms, such as changes in the composition of cell membrane phospholipids [8]. Dietary supplementation with n-3 PUFA from fish oil results in modification of fatty acid profiles with increasing content of eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids [8]. More precisely, EPA can act as a competitive inhibitor of arachidonic acid (AA) conversion to prostaglandin E_2 (PGE_2) and leukotriene B_4 (LTB_4), which in turn are lesser potent inflammatory mediators than the degradation products of AA [8]. In addition, fish oil n-3 PUFA reduce agonist-induced activation of nuclear

factor- κ B and increase peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ); decrease inflammatory markers, such as tumor necrosis factor $-\alpha$ (TNF- α) and interleukin (IL-6), and reduce vascular cell adhesion molecules [8,9].

The beneficial effects after supplementation with n-3 PUFA in psoriasis are still controversial. Some studies have reported improvement in erythema, scaling, infiltration, itching, and area of skin involved [10–13], as well as reduction in inflammatory markers [10,12]. However, others have not found significant reduction in scaling, erythema, thickness or area of skin involved [14,15].

We are not aware of any study, to date, which has evaluated oxidative stress and adhesion cell molecules involvement concomitantly in patients with psoriasis supplemented with n-3 fish oil PUFA . Therefore, the aim of the present study was to verify the effects of n-3 PUFA on the inflammatory profile, redox state, adhesion molecules, severity of disease and impact on the life quality of patients with psoriasis.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

This study included 44 patients with chronic plaque psoriasis (25 women and 19 men), aged between 24 and 79 years. Patients were selected from among the ambulatory of Dermatology of the University Hospital of Londrina, Paraná, Brazil. Information on lifestyle factors and medical history were obtained at clinical evaluation. None of the participants in the study presented heart, thyroid, renal, hepatic, gastrointestinal, infectious, oncological diseases or other autoimmune disease, and none was receiving estrogen replacement therapy or antioxidant supplements. The subjects of both groups did not drink alcohol regularly. None of the subjects followed a specific diet before the study began and they were instructed by a nutritionist to maintain their usual diets, alcohol intake, level of physical activity, or other lifestyle factors throughout the intervention period.

This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human patients were approved by the Ethical Committee of the University of Londrina Paraná, Brazil. CAAE: 51826215.0.0000.5231. Written informed consent was obtained from all patients.

Patients with psoriasis were assigned to one of two groups after pairing by sex, age, and ethnicity, body mass index (BMI) and waist circumference (WC): the first group (control group, n=20) was only directed to maintain their usual diet; the second group (fish oil group, n=24)

received 3 g/d of fish oil n-3 PUFA (10 capsules). Each fish oil capsule contained 180 mg of EPA and 120 mg of DHA originated from sardines. The capsules were given at breakfast, lunch, and dinner. The subjects were recommended to continue their usual medicines and not rest after meals to avoid unpleasant side effects. Ad Oceanum Indústria e Comércio Ltda manufacturers of pharmaceutical products provided fish oil capsules. Interviews were performed to assure that no change in lifestyle factors had happened throughout the study.

Patients were selected according to the Psoriasis Area Severity Index (PASI) [16] and were classified as with mild (PASI <3) or moderate (PASI 3-10) plaque psoriasis. The quality of life related to skin disease in psoriasis was determined using the Dermatology Quality of Life Index (DLQI) [17]. Evaluation of clinical and laboratorial parameters was assessed at the beginning of the study and after 90 days.

Steps taken to optimize compliance

Various measures were taken to optimize and assess patient compliance. Before each trial began, it was assured that the patients understood that they could be allocated to any group. Boxes of fish oil capsules were handed out at the initial interview and at the two later visits. The participants were asked to return the boxes at each visit so the number of capsules taken could be estimated by questioning the patients and by counting the remaining capsules. In addition, telephone interviews were performed to evaluate if the patients were correctly using the supplements and the patients were recommended to avoid lifestyle changes. Treatment adhesion of the participants of the study was approximately 95%.

Anthropometric and blood pressure measurements

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg in the morning by using an electronic scale, with individuals wearing light clothing and no shoes; height was measured to the nearest 0.1 cm by using a stadiometer. Body mass index was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared. Waist circumference was measured with a soft tape on standing subjects midway between the lowest rib and the iliac crest. Three blood pressure measurements using a calibrated sphygmomanometer were taken with a 1-min interval after the participant had been seated were recorded on the left arm. The mean of these measurements was used in the analysis.

Biochemical, Immunological and hematological biomarkers

After fasting for 12h, venous blood was withdrawn in Ethylene Diamine Tetra acetic acid (EDTA) and BD Vacutainer® Ultra Touch™ serum sterile tubes. Whole blood was allowed to stand for 30 min and centrifuged at 1500 rpm for 10 min. Plasma and serum samples were separated and divided into aliquots and then stored at -80°C for subsequent analysis. White blood cell counts and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were determined using auto analyzers Mindray BC6800 and Alifax test1 HTL, respectively, serum levels of C- reactive protein (CRP) were determined using high-sensitivity (hsCRP) and ferritin was measured with chemiluminescence microparticle assay (Architect, Abbott Laboratory, Abbott Park, IL, USA).

Oxidative and Nitrosative stress measurements

Samples for evaluating oxidative stress and total antioxidant capacity were performed with EDTA as anticoagulant and antioxidant. All samples were centrifuged at 3,000 rpm for 15 minutes and plasma aliquots stored at -70°C until assayed. All nitro-oxidative stress measurements were performed in triplicate. Lipid hydroperoxides in plasma and red blood cells were evaluated by tert-butyl hydroperoxide-initiated chemiluminescence (CL-LOOH), as previously described [18], and the results are expressed in counts per minute (cpm). Determination of Advanced Oxidation Protein Products (AOPP) was performed in the plasma using the semi-automated method [19]. AOPP concentrations were expressed as micromoles per liter ($\mu\text{mol/L}$) of chloramines-T equivalents. Nitric oxide (NO) concentration in sample was estimated by measuring nitric oxide metabolites nitrites (NO_2^-) and nitrates (NO_3^-) using cadmium beads for the reduction of nitrate to nitrite. The concentrations of these metabolites were later determined according to the method proposed by Griess [20]. The values were expressed in μM .

Sulfhydryl groups (SH) of protein were evaluated in plasma by a spectrophotometric assay based on 2,2-dithiobisnitrobenzoic acid (DTNB), as reported previously and the results were expressed in μM [21]. TRAP was determined as reported previously [22]. This method detects hydrosoluble and/or liposoluble plasma antioxidants by measuring the chemiluminescence inhibition time induced by 2,2-azobis(2-amidinopropane). The system was calibrated with vitamin E analog Trolox, and the values of TRAP are expressed in equivalent of μM Trolox/mg UA.

Adhesion Molecules and Plasminogen Activator Inhibitor Type-1(PAI-1)

Levels of platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1), intercellular cell adhesion molecule (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), endothelial selectin (E-selectin), platelet selectin (P-selectin), and plasminogen activator Inhibitor 1 (PAI-1) were determined by Human Magnetic Adhesion 6-Plex Panel (Novex Life Technologies, Frederick, United States of America) for Luminex® platform.

Statistical Analyses

The sample size was estimated statistically for each group considering a statistical power of 80% and the two-sided significance level of $p < 0.05$. The sample size was calculated in order to detect statistical differences of at least 10% in the evaluated parameters. The Cal Stat program was used for sample size calculation, based on the average and standard deviation for some of the parameters evaluated previously in other studies.

Categorical data were analyzed with the chi-square or Fisher's exact test. Absolute number and percentage demonstrated the results. The Wilcoxon matched pairs test was performed to verify changes from baseline (intra-group changes). Mann-Whitney test was performed to compare baseline values and differences across treatment group (inter-group changes). Data are expressed as the medians and 25th–75th percentiles. All statistical analyses were performed using IBM SPSS windows version 24. Tests were 2-tailed and an alpha level of 0.05 indicated statistically significant results.

RESULTS

Forty patients completed the study, twenty in the fish oil group and twenty in the control group. Four patients in the fish oil group (3 women and 1 man) did not complete the study due to poor compliance (two), pregnancy or gastrointestinal intolerance.

The demographic and clinical characteristics of the patients at the baseline are shown in Table 1. The groups did not differ in relation to age, sex, ethnicity, tobacco use, physical activity, prevalence of metabolic syndrome, hypertension, and medications ($p > 0,05$).

Of note, no statistically significant changes between the groups were observed in any anthropometric, inflammatory biomarker, cell adhesion molecules or oxidative stress at the baseline

($p > 0.05$) (Tables 2 and 3). Also, there were no significant changes in any parameter in the control group (Tables 2 and 3).

With regard to anthropometry, there was no significant difference between the groups after 90 days in WC, however there was an increase in BMI ($p=0.017$) in the fish oil group (Table 2). The PASI did not change significantly in the fish oil supplementation group, although an improvement in the patient's life quality measured by DLQI ($p=0.017$) was observed in this group. Also, a decrease in ESR ($p=0.007$) was verified in the fish oil group, whereas no significant differences in hsCRP, ferritin and leucocytes were found. There were no significant differences in the cell adhesion molecules (PECAM-1, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, and P-selectin) and in PAI-1.

Table 3 shows the results of oxidative stress in psoriasis patients. The fish oil group showed a significant decrease in CL-LOOH erythrocytes ($p=0.048$) and AOPP ($p<0.001$) levels, while an increase in TRAP/UA ($p=0.01$) and SH ($p=0.001$) was verified in this group. Plasmatic LOOH and NOx did not change significantly.

DISCUSSION

The main finding of this study was that fish oil n-3 PUFA was able to decrease the oxidative stress and increase antioxidant capacity in patients with psoriasis after 3 months of supplementation. In addition, the patients showed an improvement in life quality and a reduction of the inflammatory process. In this study, the patients of both groups can be considered overweight, a condition that in some circumstances, such as the presence of metabolic syndrome, can increase oxidative stress [23]. Even the weight gain which occurred in the fish oil group was not able to interfere in the beneficial effects verified in this group.

Similarly to the findings of the present study, Balbás et al. [24] showed a decrease in DLQI in psoriasis patients with fish oil supplementation. However, after 3 months of treatment, there was not significant differences in PASI decrease in the fish oil group, similarly to the result verified by Soyland et al.[25], where sixty two plaque psoriasis patients received 6 gr of fish n-3 PUFA for 4 months. Nevertheless, several studies presented an improvement of the PASI after oral treatment [13] and fish oil infusion [12,26].

Besides significant inflammation in the skin, patients with psoriasis have a subclinical inflammation in the liver, joints, tendons and vascular tree, thus psoriasis is characterized as a

systemic, chronic inflammatory disease [27]. ESR has been accepted as a measure of systemic inflammation, for clinical monitoring, following the course of disease over time, and predicting treatment response/duration [28]. Unlike other reports, which did not find significant results using fish oil in any inflammatory biomarker [14,25,29], the data of the current study showed a decrease in ESR.

The expression of the adhesion molecules is increased in keratinocytes and blood vessels of patients with psoriasis [30,31]. In the current study, there was no significant change in the expression of the adhesion molecules what may be due to the low disease activity found in the patients. Some other studies have shown that there was no change in the expression of the molecules in the patients with plaques psoriasis with a PASI < 10, since the severity of the disease is directly related to expression of adhesion molecules [31,32].

An increase in lipid peroxidation in plasma and erythrocyte [6,33,34] and a decrease in the total antioxidant capacity [33] and erythrocyte antioxidants defenses as GSHx, catalase, GPx and SOD [6,33,34] have been reported in patients with psoriasis. Our results showed a significantly reduction of lipid and protein oxidation and an increase in antioxidant defenses in the intervention group when compared with the control group. Although NO_x level has not shown any significant difference in this study, its increase has been reported in psoriasis [34].

Contradictory results on the effects of the consumption of EPA and DHA on lipid oxidation can be found in the literature. Corrocher et al. [35] observed that fish oil enhanced EPA and DHA and decreased AA in the erythrocyte membrane lipids in the psoriasis patients. As a consequence, there was a decrease of lipid oxidation (MDA) and an increase of antioxidant capacity erythrocyte (GSH-Px). On the other hand, Wander & Du [36] showed increased concentration of MDA after supplementation in healthy postmenopausal women.

Although n-3 PUFA are highly susceptible to free radical attack due to the number of double bonds in a polyunsaturated fatty acid, oxidizing easier than the other less unsaturated fatty acids, and thus increasing oxidative stress [36], we observed that the dietary supplementation with n-3 PUFA enhanced resistance against free radical injury, that is, reduced lipid peroxidation and increased the antioxidant capacity of the organism. This phenomenon has already been reported by our group in other inflammatory condition, such as ulcerative colitis [37]. Therefore, it is feasible to suggest that n-3 PUFA may act as free radical scavengers protecting the patients against the overall effect of oxidative stress in patients with immunoinflammatory diseases.

The patients with psoriasis in the current study have low disease activity shown by PASI, and therefore, our findings may not be applicable to patients with severe active disease, what can be considered a limitation of the study. On the other hand, as far as we know no other study to date has

concomitantly evaluated the adhesion molecules, oxidative stress and inflammatory biomarkers in patients with plaques psoriasis supplemented with fish oil.

In conclusion, ingestion of capsules of fish oil n-3 PUFA was able to improve the life quality of psoriasis patients, to reduce inflammatory status, to decrease lipid peroxidation and protein oxidation, and increase the total antioxidant capacity of patients with psoriasis.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by grants from the Coordination for the Improvement of Higher Level of Education (CAPES) of Brazilian Ministry of Education; Institutional Program for Scientific Initiation Scholarship (PIBIC) of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). We thank the University Hospital of State University of Londrina for technical support.

DISCLOSURE

The authors have declared no conflicts of interest.

CONFLICT OF INTEREST

None

REFERENCES

- [1] Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci* 2018;19.
- [2] Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radic Biol Med* 2009;47:891–905.
- [3] Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, Germolec DR. Oxidative Stress and Its Role in Skin Disease. *Antioxid Redox Signal* 2006;52:78–89.
- [4] Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(6):663–9.
- [5] Drewa G, Krzyżyńska-Malinowska E, Woźniak A, Protas-Drozd F, Mila-Kierzenkowska C, Rozwodowska M, et al. Activity of superoxide dismutase and catalase and the level of lipid

peroxidation products reactive with TBA in patients with psoriasis. *Med Sci Monit* 2002;8:338-43.

- [6] K k am  , Nazirođlu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 1999;289:23-31.
- [7] Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Immunolocalization of adhesion molecules in psoriatic arthritis, psoriatic and normal skin. *Br J Dermatol* 1995;132:32-8.
- [8] Calder PCP. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr* 2012;142:592S-599S.
- [9] Deckelbaum RJ, Leaf A, Mozaffarian D, Jacobson T a, Harris WS, Akabas SR. Conclusions and recommendations from the symposium, Beyond Cholesterol: Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease with n-3 Fatty Acids. *Am J Clin Nutr* 2008;87:2010S-2S.
- [10] Grimminger F, Mayser P, Papavassilis C, Thomas M, Schlotzer E, Heuer K-U, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis. *Clin Investig* 1993;71:634-43.
- [11] Guida B, Napoleone A, Trio R, Nastasi A, Balato N, Laccetti R, et al. Energy-restricted, n-3 polyunsaturated fatty acids-rich diet improves the clinical response to immuno-modulating drugs in obese patients with plaque-type psoriasis: A randomized control clinical trial. *Clin Nutr* 2014;33:399-405.
- [12] Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, Bartak P, Buchvald J, Christophers E, et al. ω -3 Fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:539-47.
- [13] Adil M, Singh PK, Maheshwari K. Clinical evaluation of omega-3 fatty acids in psoriasis. *Przegl Dermatol* 2017;104: 314-23.
- [14] Bjorneboe A, Smith AK, Bjorneboe G-EA, Thune PO, Drevon CA. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on clinical manifestations of psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;118:77-83.
- [15] Gupta AK, Ellis CN, Goldfarb MT, Hamilton TA, Voorhees JJ. The role of fish oil in psoriasis: A randomized, double-blind, placebo- controlled study to evaluate the effect of fish oil and topical corticosteroid therapy in psoriasis. *Int J Dermatol* 1990;29:591-5.
- [16] Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
- [17] Finlay A, Khan G. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.
- [18] Gonzalez Flecha B, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: An assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radic Biol Med* 1991;10:93-100.
- [19] Witko-Sarsat V, Friedlander M. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304-13.

- [20] Navarro-Gonzálvez JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin Chem* 1998;44:679–81.
- [21] Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol* 1994;233:380–5.
- [22] Repetto M, Reides C, Gomez Carretero ML, Costa M, Griemberg G, Llesuy S. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta* 1996;255:107–17.
- [23] Venturini D, Simão ANC, Sripes NA, Bahls LD, Melo PAS, Belinetti FM, et al. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. *Obesity* 2012;20:2361–6.
- [24] Balbás G, Regaña M, Millet P. Study on the use of omega-3 fatty acids as a therapeutic supplement in treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011;4:73–7.
- [25] Soyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustand L. Effect of dietary supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 1993;238:1812–6.
- [26] Mayser P, Grimm H, Grimminger F. n -3 Fatty acids in psoriasis. *Br J Nutr* 2002; 87:77-82.
- [27] Mehta NN. Systemic and Vascular Inflammation in Patients With Moderate to Severe Psoriasis as Measured by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography – Computed Tomography (FDG-PET/CT). *Arch Dermatol* 2011;147:1031.
- [28] Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *Wisconsin Med Soc* 2016;115:317–21.
- [29] Veale DJ, Torley HL, Richards LM, O’Dowd A, Fttzsimons C, Belch JJE, et al. A double-blind placebo controlled trial of efamol marine on skin and joint symptoms of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:954–8.
- [30] Torres-Álvarez B, Castanedo-Cazares J, Fuentes-Ahumada C, Moncada B. The effect of methotrexate on the expression of cell adhesion molecules and activation molecule CD69 in psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2007;21:334–9.
- [31] Bressan AL, Picciani BLS, Azulay-Abulafi L, Fausto-Silva AK, Almeida PN, Cunha KSG, et al. Evaluation of ICAM-1 expression and vascular changes in the skin of patients with plaque, pustular, and erythrodermic psoriasis. *Int J Dermatol* 2018;57:209–16.
- [32] Elias AN, Goodman MM, Rohan MK. Serum ICAM-1 concentrations in patients with psoriasis treated with antithyroid thioureylenes. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:526–9.
- [33] Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figneiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150:232–44.
- [34] Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress

in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem* 2010;25:388–92.

- [35] Corrocher R, Ferrari S, de Gironcoli M, Bassi A, Olivieri O, Guarini P, et al. Effect of fish oil supplementation on erythrocyte lipid pattern, malondialdehyde production and glutathione-peroxidase activity in psoriasis. *Clin Chim Acta* 1989;179:121–31.

- [36] Wander RC, Du S-H. Oxidation of plasma proteins is not increased after supplementation with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Am J Clin Nutr* 2000;72:731–7.

- [37] Barbosa DS, Cecchini R, El Kadri MZ, Rodríguez MAM, Burini RC, Dichi I. Decreased oxidative stress in patients with ulcerative colitis supplemented with fish oil ω -3 fatty acids. *Nutrition* 2003;19:837–42.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics in the control and fish oil groups of patients with psoriasis at the beginning of the study.

	Control (n=20)	Fish oil (n=20)	p
Age (years)	47.50 (54.50-42.00)	55.50 (62.50-46.50)	0.411
Sex (F/M)	9 (45%)/ 11(55%)	8 (40%)/ 12 (60%)	0.749
Ethnicity (C/NC)	18 (90%)/ 2(10%)	17 (85%)/ 3(15%)	0.633
Smoking (yes)	1 (5%)/ 19 (95%)	5 (25%)/ 15 (45%)	0.077
Physical activity (yes)	9 (45%)	11 (55%)	0.527
MetS (yes)	10 (50%)	7 (35%)	0.337
SAH (yes)	8 (40%)	5 (25%)	0.311
MTX	6 (30%)	4 (20%)	0.465
Acitretin	8 (40%)	5 (25%)	0.311
TNF-inhibitor	3 (15%)	5 (25%)	0.429
Etanercept	3 (15%)	3 (15%)	
Infliximabe		1(5%)	
Adalimumabe		1(5%)	
Topic	10 (50%)	10 (50%)	0.752

Data are shown in median and interquartile range (25% -75%) and absolute number (n) and percentage (%). Categorical data were analyzed with the chi-square or Fisher's exact test. Continuous data were analyzed with the Mann Withney test. F/M, female/male; C/NC, caucasian/not caucasian; MetS, metabolic syndrome; SAH, systemic arterial hypertension; MTX, Metrotexate; TNF, tumor necrosis factor.

Table 2 Evaluation of anthropometric parameters, inflammatory biomarkers and cell adhesion molecules and PAI-1 at the baseline and after 90 days of supplementation with oil fish oil

	Controls (n=20)			Fish oil (n=20)			
	T0 ^A	T90	P intra	T0 ^B	T90	p intra	p ^{AxB}
BMI (Kg/cm ²)	27.51 (25.53-33.82)	27.08 (25.26-33.44)	0.100	29.57 (25.85-34.18)	29.98 (26.36-34.03)	0.017	0.414
WC (cm)	99.00 (91.50-107.50)	101.00 (91.00-109.50)	0.130	106.50 (95.0-121.0)	104.50 (100.0-120.0)	0.983	0.068
PASI	4.00 (2.3-5.70)	3.60 (0.90-5.10)	0.296	2.30 (1.10-4.30)	2.10 (0.90-5.45)	0.313	0.105
DLQI *	2.00 (1.00-4.50)	2.00 (1.00-6.00)	0.380	3.00 (0.00-9.00)	0.00 (0.00-1.00)	0.017	0.478
hsCRP (mg/L)	5.10 (1.30-8.75)	5.40 (0.90-8.20)	0.887	3.10 (1.60-9.35)	3.55 (1.50-10.45)	0.717	0.779
ESR (mm/H)	14.00 (6.50-25.00)	11.50 (3.00-25.50)	0.111	14.50 (7.50-21.00)	11.00 (4.00-16.00)	0.007	0.799
Ferritin (ng/L)	159.72 (74.21-304.7)	148.92 (44.3-292.26)	0.601	185.78 (94.44-238.06)	186.60 (116.72-227.52)	0.398	0.749
Leukocytes(cells/uL)	6.79 (5.84-7.87)	7.12 (6.14-7.86)	0.732	7.05 (6.09-8.30)	7.42 (5.50-7.92)	0.198	0.495
PECAM-1 (ng/mL)	18963.75 (15513.37-23076.16)	16807.53 (12696.85-22680.95)	0.391	18112.52 (14071.63-23993.24)	19685.46 (17383.12-26602.34)	0.100	0.883
ICAM-1 (ng/mL)	56927.51 (23561.07-216542.11)	35244.24 (19944.73-95831.81)	0.135	42987.35 (28966.05-309226.68)	51293.56 (32856.10-241266.89)	0.478	0.925
VCAM-1 (ng/mL)	298282.91 (247148.20-474447.50)	254460.35 (223160.05-399720.77)	0.370	306558.23 (230484.39-478481.97)	306233.47 (230950.59-369513.12)	0.433	0.862
E-Selectin (ng/mL)	70097.19 (51192.00-91622.12)	59417.84 (39285.87-95440.97)	0.455	73990.93 (42351.00-110026.78)	75842.20 (59738.18-92447.35)	0.911	0.841
P-Selectin (ng/mL)	63890.33 (37556.36-78469.50)	46007.64 (38916.47-65168.17)	0.093	54013.86 (42601.17-68984.65)	61307.95 (45654.55-70093.95)	0.296	0.565
PAI-1 (ng/mL)	16012.70 (10044.71-35915.20)	13387.41 (9499.28-27237.96)	0.391	23073.85 (12840.77-41083.30)	32321.21 (22982.87-42211.95)	0.086	0.369

Data are shown in median and interquartile range (25% -75%). The Wilcoxon test was performed to verify changes from baseline (intra-group changes). The Mann-Whitney test was performed to compare differences between the baseline values and across treatment groups (inter-group changes). BMI, Body Mass Index; WC, Waist Circumference; PASI, Psoriasis Area Severity Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; hsCRP, high sensitive C reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; PECAM-1, Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule; ICAM-1, Intercellular Cell Adhesion molecule; VCAM-1, Vascular Cell Adhesion Molecule 1; E-selectin, endothelial selectin; P-selectin, platelet selectin; PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor 1.

Intra – intra-group changes; ^{AxB} – differences between baselines; * Inter – inter-group changes p<0,05.

Table 3 - Evaluation of oxidative stress in patients with psoriasis at the baseline and after 90 days of supplementation with fish oil

	Controls (n=20)			Fish oil (n=20)			
	T0 ^A	T90	P intra	T0 ^B	T90	p intra	p ^{AxB}
TRAP/UA (µM of trolox/mg/dL)	158.82 (125.96-196.25)	154.45 (134.23-223.10)	0.272	141.87 (116.35-196.97)	160.66 (138.98-226.04)	0.010	0.414
SH (µM) *	369.34 (336.30-395.14)	360.00 (295.28-404.11)	0.198	359.53 (333.33-385.17)	410.25 (395.20-435.89)	0.001	0.867
LOOH plasm (cpm)	140.83 (132.18-181.20)	155.23 (137.17-166.96)	0.737	158.89 (132.82-176.64)	139.36 (126.68-155.54)	0.135	0.512
LOOH_rbc (cpm)	251.94 (261.63-301.90)	268.12 (249.55-280.95)	0.575	287.37 (262.65-307.56)	249.43 (229.96-290.02)	0.048	0.925
AOPP (µmol/L) *	100.30 (66.75-155.87)	116.52 (81.18-161.67)	0.502	125.37 (94.40-147.29)	93.51 (69.06-115.77)	<0.001	0.231
Plasm NOx (µM)	9.90 (9.14-13.00)	9.17 (7.99-11.28)	0.087	11.07 (8.32-13.01)	10.03 (7.72-11.58)	0.455	0.879

Data are shown in median and interquartile range (25% -75%). The Wilcoxon test was performed to verify changes from baseline (intra-group changes). The Mann-Whitney test was performed to compare differences between the baseline values and across treatment groups (inter-group changes). TRAP, total radical-trapping antioxidant parameter; AU, uric acid; SH, sulfhydryl group; LOOH, lipid hydroperoxide expressed in cont per minute (cpm); plasm, plasmatic; rbc, red blood cells; AOPP, advanced oxidation protein products; NOx, nitric oxide metabolites.

Intra – intra-group changes; ^{AxB} – differences between baselines; * Inter – inter-group changes p<0,05.

6 CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos no artigo de revisão podemos concluir que:

- O PUFA n-3 de óleo de peixe podem ser utilizados tanto na forma oral quanto intravenosa, como terapia adjuvante no tratamento da psoríase;

Após os 90 dias de suplementação com PUFA n-3 de óleo de peixe, concluímos que:

- Houve uma redução no perfil inflamatório;
- Não encontramos resultados significados no PASI;
- Ocorreu uma diminuição da peroxidação lipídica eritrocitária e oxidação proteica;
- A capacidade antioxidante total aumentou;
- Não houve resultados significativos nas moléculas de adesão e PAI-1;
- Verificou-se uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com psoríase.

No entanto, mais estudos são necessários para responder a muitas questões intrigantes, por exemplo, a quantidade ideal de PUFA n-3 de óleo de peixe a ser utilizado, o efeito sobre diferentes formas e gravidade da psoríase e por último, mas não menos importante, as conseqüências do uso de PUFA n-3 de óleo de peixe sobre as características cardiovasculares de pacientes com psoríase.

REFERÊNCIAS

ADIL, M.; SINGH, P. K.; MAHESHWARI, K. Clinical evaluation of omega-3 fatty acids in psoriasis. **Przegląd Dermatologiczny**, v. 104, n. 3, 2017.

AHSAN, H.; ALI, A.; ALI, R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. **Clin Exp Immunol**, v. 131, n. 3, p. 398–404, 2003.

ALWAN, W.; NESTLE, F. O. Pathogenesis and treatment of psoriasis: Exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 33, n. 17, p. 2–6, 2015.

ARRIENS, C. et al. Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Nutrition Journal**, v. 14, n. 1, p. 1–11, 2015.

ARRUDA, L.; YPIRANGA, S.; MARTINS, G. A. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte II: imunomoduladores biológicos *. **An Bras Dermatol**, v. 79, n. 4, p. 393–408, 2004.

BALBÁS, G.; REGAÑA, M.; MILLET, P. Study on the use of omega-3 fatty acids as a therapeutic supplement in treatment of psoriasis. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 4, p. 73–7, 2011.

BARBOSA, D. S. et al. Decreased oxidative stress in patients with ulcerative colitis supplemented with fish oil ω -3 fatty acids. **Nutrition**, v. 19, n. 10, p. 837–842, 2003.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: Relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113–123, 2006.

BERTH-JONES, J. Psoriasis. **Medicine (United Kingdom)**, v. 41, n. 6, p. 334–340, 2013.

BICKERS, D. R.; ATHAR, M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 126, n. 12, p. 2565–2575, 2006.

BITO, T.; NISHIGORI, C. Impact of reactive oxygen species on keratinocyte signaling pathways. **Journal of Dermatological Science**, v. 68, n. 1, p. 3–8, 2012.

BITTNER, S. B. et al. A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF FISH OIL IN PSORIASIS. n. fig 2, p. 378–380, 1987.

BJORNEBOE, A. et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on clinical manifestations of psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 118, p. 77–83, 1998.

BRAY, C. et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. **Wisconsin Medical**

Society, v. 115, n. 6, p. 317–321, 2016.

BRESSAN, A. L. et al. Evaluation of ICAM-1 expression and vascular changes in the skin of patients with plaque, pustular, and erythrodermic psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 2, p. 209–216, 2018.

BRIGANTI, S.; PICARDO, M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 17, n. 6, p. 663–669, 2003.

BURDGE, G. C.; CALDER, P. C. Introduction to fatty acids and lipids. **World Review of Nutrition and Dietetics**, v. 112, p. 1–16, 2015.

CABRIJAN, L. et al. Influence of PUVA and UVB radiation on expression of ICAM-1 and VCAM-1 molecules in psoriasis vulgaris. **Collegium antropologicum**, v. 32 Suppl 2, p. 53–56, 2008.

ČABRIJAN, L.; LIPOZENČIĆ, J. Adhesion molecules in keratinocytes. **Clinics in Dermatology**, v. 29, n. 4, p. 427–431, 2011.

ÇAKMUR, H.; DERVIS, E. The relationship between quality of life and the severity of psoriasis in Turkey. **European Journal of Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 169–176, 2015.

CALDER, P. C. Fatty acids: Long-chain fatty acids and inflammation. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 2, p. 284–289, 2012a.

CALDER, P. C. N-3 Fatty acids, inflammation and immunity: New mechanisms to explain old actions. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 72, n. 3, p. 326–336, 2013.

CALDER, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. **Biochemical Society Transactions**, n. July, p. BST20160474, 2017.

CALDER, P. C. P. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. **The Journal of nutrition**, v. 142, n. 3, p. 592S–599S, 2012b.

CHIRICOZZI, A. et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, 2018.

CORROCHER, R. et al. Effect of fish oil supplementation on erythrocyte lipid pattern, malondialdehyde production and glutathione-peroxidase activity in psoriasis. **Clinica Chimica Acta**, v. 179, n. 2, p. 121–131, 1989.

CURSI, I. B.; ABULAFIA, L. A.; ARRUDA, L. H. F. DE. Psoríase. In: AZULAY, L. et al. (Eds.). . **Atlas de Dermatologia: da semiologia ao diagnóstico**. 1. ed. Rio de Janeiro: [s.n.]. p. 920.

DAVIDOVICI, B. B. et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. **Journal of**

Investigative Dermatology, v. 130, n. 7, p. 1785–1796, 2010.

DECKELBAUM, R. J. et al. Conclusions and recommendations from the symposium, Beyond Cholesterol: Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease with n-3 Fatty Acids. **The American journal of clinical nutrition**, v. 87, n. 6, p. 2010S–2S, 2008.

DENG, Y.; CHANG, C.; LU, Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 50, n. 3, p. 377–389, 2016.

DREWA, G. et al. Activity of superoxide dismutase and catalase and the level of lipid peroxidation products reactive with TBA in patients with psoriasis. **Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research**, v. 8, n. 8, p. BR338-43, 2002.

ELIAS, A. N.; GOODMAN, M. M.; ROHAN, M. K. Serum ICAM-1 concentrations in patients with psoriasis treated with antithyroid thioureylenes. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 18, n. 6, p. 526–529, 1993.

FINLAY, A.; KHAN, G. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 210–216, 1994.

FREDRIKSSON, T.; PETTERSSON, U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. **Dermatologica**, v. 157, n. 4, p. 238-244, 1978.

FREEMONT, A. J.; HOYLAND, J. A. Cell adhesion molecules. **J Clin Pathol: Mol Pathol**, v. 49, n. September, p. M321–M330, 1996.

GIL, Á. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 56, n. 8, p. 388–396, 2002.

GLADMAN, D. D. et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. SUPPL. 2, p. 14–18, 2005.

GONZALEZ FLECHA, B.; LLESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: An assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 10, n. 2, p. 93–100, 1991.

GREB, J. E. et al. Psoriasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, 2016.

GRIFFITHS, C. E. M. et al. Elevated levels of circulating intercellular adhesion molecule (ICAM3) in psoriasis. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 76, p. 2–5, 1996.

GRIMMINGER, F. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis. **The Clinical Investigator**, v. 71, n. 8, p. 634–643, 1993.

GUIDA, B. et al. Energy-restricted, n-3 polyunsaturated fatty acids-rich diet improves

the clinical response to immuno-modulating drugs in obese patients with plaque-type psoriasis: A randomized control clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 3, p. 399–405, 2014.

GUPTA, A. K. et al. The role of fish oil in psoriasis: A randomized, double-blind, placebo- controlled study to evaluate the effect of fish oil and topical corticosteroid therapy in psoriasis. **International Journal of Dermatology**, v. 29, n. 8, p. 591–595, 1990.

GUPTA, A K. et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis. **The British journal of dermatology**, v. 120, n. 6, p. 801–807, 1989.

HOSSEINI, S. A.; RAHIM, F.; MODA, K. Omega-3 induced change in clinical parameters of Rheumatoid Arthritis. **Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 2, p. 93–97, 2009.

HOUSHANG, N. et al. Antioxidant status in patients with psoriasis. **Cell Biochemistry and Function**, v. 32, n. 3, p. 268–273, 2014.

HU, M. L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. **Methods in Enzymology**, v. 233, n. C, p. 380–385, 1994.

IKAI, K. Psoriasis and the arachidonic acid cascade. **Journal of Dermatological Science**, v. 21, n. 3, p. 135–146, 1999.

KADAM, D. P. et al. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. **Indian journal of clinical biochemistry : IJCB**, v. 25, n. 4, p. 388–92, 2010.

KAUFMAN, B. P.; ALEXIS, A. F. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups. **American Journal of Clinical Dermatology**, 2018.

KENDALL, A. C.; NICOLAOU, A. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. **Progress in Lipid Research**, v. 52, n. 1, p. 141–164, 2013.

KERKHOF, P. C. VAN DE; NESTLE, F. O. Psoríase. In: BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V (Eds.). . **Dermatologia**. 3 ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd, 2015. p. 135–156.

KIM, J.; KRUEGER, J. G. The Immunopathogenesis of Psoriasis. **Dermatologic Clinics**, v. 33, n. 1, p. 13–23, 2015.

KÖKÇAM, İ.; NAZIROĞLU, M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. **Clinica Chimica Acta**, v. 289, n. 1–2, p. 23–31, 1999.

LIMA, E. D. A.; LIMA, M. D. A. Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos *. **An Bras Dermatol**, v. 86, n. 6, p. 1151–1158, 2011.

LIN, X.; HUANG, T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. **Free Radical Research**, v. 50, n. 6, p. 585–595, 2016.

LONTZ, W. et al. Increased mRNA expression of manganese superoxide dismutase in psoriasis skin lesions and in cultured human keratinocytes exposed to IL-1beta and TNF-alfa. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 18, n. 2, p. 349–355, 1995.

LYNDE, C. W. et al. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 1, p. 141–150, 2014.

MAURICE, P. D. et al. The effects of dietary supplementation with fish oil in patients with psoriasis. **The British journal of dermatology**, v. 117, n. 5, p. 599–606, 1987.

MAYSER, P. et al. ω -3 Fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. **J Am Acad Dermatol**, v. 38, p. 539–547, 1998.

MAYSER, P.; GRIMM, H.; GRIMMINGER, F. n -3 Fatty acids in psoriasis. **The British Journal of Nutrition**, v.8, suppl. 1, p.S77-S82, 2002.

MCCUSKER, M. M.; GRANT-KELS, J. M. Healing fats of the skin: The structural and immunologic roles of the Ω -6 and Ω -3 fatty acids. **Clinics in Dermatology**, v. 28, n. 4, p. 440–451, 2010.

MEHLIS, S.; GORDON, K. B. From laboratory to clinic: rationale for biologic therapy. **Dermatologic Clinics**, v. 22, n. 4, p. 371–377, Oct. 2004.

MEHTA, N. N. Systemic and Vascular Inflammation in Patients With Moderate to Severe Psoriasis as Measured by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography –Computed Tomography (FDG-PET/CT). **Archives of Dermatology**, v. 147, n. 9, p. 1031, 2011.

NAVARRO-GONZÁLVEZ, J. A.; GARCÍA-BENAYAS, C.; ARENAS, J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. **Clinical Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 679–681, 1998.

NESTLE, F. O.; KAPLAN, D. H.; BARKER, J. Mechanisms of Disease Psoriasis. **The new england journal of medicine**, n. 361, p. 496–509., 2009.

NIELSEN, H. J. et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis. **Inflamm.Res.**, v. 51, n. 1023–3830, p. 563–567, 2002.

PELUSO, I.; CAVALIERE, A.; PALMERY, M. Plasma total antioxidant capacity and peroxidation biomarkers in psoriasis. **Journal of Biomedical Science**, v. 53, n. 52, p. 1–13, 2016.

PHANIENDRA, A.; JESTADI, D. B.; PERIYASAMY, L. Free Radicals: Properties,

Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. **Indian journal of clinical biochemistry : IJCB**, v. 30, n. 1, p. 11–26, 2015.

PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 55–74, 2015.

PUJARI, V. M.; SURYAKAR, A. N.; IREDDY, S. Oxidants and antioxidants status in psoriasis patients. **Biomedical Research**, v. 21, n. 2, p. 221–223, 2010.

RAMAEKERS, B. L. T. et al. Ixekizumab for Treating Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. **PharmacoEconomics**, n. 2, p. 1–11, 2018.

REPETTO, M. et al. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. **Clinica Chimica Acta**, v. 255, n. 2, p. 107–117, Nov. 1996.

RIWOO, Y.; CHO, D. H.; PARK, H. J. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 12, 2017.

ROCHA-PEREIRA, P. et al. Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis. **British Journal of Dermatology**, v. 150, n. 2, p. 232–244, 2004.

ROMITI, R. et al. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 8, p. e167–e168, 2017.

RUBIO-RODRÍGUEZ, N. et al. Production of omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrates: A review. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2010.

SANCHEZ, A. P. G. Imunopatogênese da psoríase. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 5, p. 747–749, 2010.

SELDIN, M. F. The Genetics of Human Autoimmune Disease: A Perspective on Progress in the Field and Future Directions HHS Public Access. **J Autoimmun**, v. 64, p. 1–12, 2015.

SHILOV, V. N.; SERGIENKO, V. I. Oxidative stress in keratinocytes as an etiopathogenetic factor of psoriasis. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 129, n. 4, p. 309–313, 2000.

SOYLAND, E. et al. Effect of dietary supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis. **New England Journal of Medicine**, v. 238, n. 25, p. 1812–1816, 1993.

SPRINGER, T. A. Traffic Signals for Lymphocyte Recirculation and Leukocyte Emigration: The Multistep Paradigm. **Cell**, v. 76, p. 301–314, 1994.

TAKAHASHI, M.; ARNONE, M.; MARTINS, G. Consenso brasileiro de psoríase e guias de tratamento. **Sociedade Brasileira de Dermatologia**, p. 1–103, 2012.

TORPY, J. M.; BURKE, A. E.; GOLUB, R. M. Psoriasis. **The Journal of the American Medical Association**, v. 306, n. 8, p. 7424, 2011.

TORRES-ÁLVAREZ, B. et al. The effect of methotrexate on the expression of cell adhesion molecules and activation molecule CD69 in psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 21, n. 3, p. 334–339, 2007.

TROUBA, K. J. et al. Oxidative Stress and Its Role in Skin Disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 52, n. 4, p. 78–89, 2006.

VEALE, D. J. et al. A double-blind placebo controlled trial of efamol marine on skin and joint symptoms of psoriatic arthritis. **British journal of Rheumatology**, v. 33, n. 10, p. 954–958, 1994.

VEALE, D.; ROGERS, S.; FITZGERALD, O. Immunolocalization of adhesion molecules in psoriatic arthritis, psoriatic and normal skin. **The British journal of dermatology**, v. 132, n. 1, p. 32–8, 1995.

VENTURINI, D. et al. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. **Obesity**, v. 20, n. 12, p. 2361–2366, 2012.

WAITZBERG, D. L. Ômega-3 : O Que Existe De Concreto ? **Nutriline**, n. March, p. 1–38, 2012.

WAKITA, H.; TAKIGAWA, M. E-Selectin and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Are Critical for Initial Trafficking of Helper-Inducer/Memory T Cells in Psoriatic Plaques. **Archives of Dermatology**, v. 130, p. 457–463, 1994.

WANDER, R. C.; DU, S.-H. Oxidation of plasma proteins is not increased after supplementation with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 731–737, 2000.

WITKO-SARSAT, V.; FRIEDLANDER, M. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney international**, v. 49, p. 1304–1313, 1996.

WOLTERS, M. Diet and psoriasis : experimental data and clinical evidence. **British Journal of Dermatology**, v. 153, p. 706–714, 2005.

YAZICI, C. et al. A novel approach in psoriasis: first usage of known protein oxidation markers to prove oxidative stress. **Archives of Dermatological Research**, v. 308, n. 3, p. 207–212, 2016.

ZHOU, Q.; MROWIETZ, U.; ROSTAMI-YAZDI, M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 47, n. 7, p. 891–905, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE E ÓLEO DE OLIVA SOBRE A ATIVIDADE DA DOENÇA, PERFIL METABÓLICO, INFLAMATÓRIO E ESTADO REDOX DE PACIENTES COM PSORÍASE”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **Efeitos da associação de óleo de peixe e óleo de oliva sobre a atividade da doença, perfil metabólico, inflamatório e estado redox de pacientes com psoríase**, a ser realizada no Ambulatório do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina -UEL. O objetivo da pesquisa é avaliar os efeitos da suplementação com óleo de peixe associado ou não ao óleo de oliva extra virgem na atividade da doença e nos exames laboratoriais. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: participar de um dos grupos do estudo conforme sorteio (grupo controle, grupo óleo de peixe, grupo óleo de peixe e azeite), comparecer em 2 avaliações clínicas realizadas (uma no início do estudo e outra no final, após 90 dias de suplementação) pelo médico dermatologista seguidas de coleta de sangue, medida da pressão arterial, peso, altura e circunferência abdominal. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Após a realização do estudo e publicação dos resultados as amostras biológicas serão descartadas.

Esclarecemos ainda, que o(a) senhor(a) não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação.

Informamos que a coleta de sangue poderá ocasionar apenas uma certa dor no local da picada da agulha. Os benefícios esperados com este estudo possivelmente estarão relacionados a melhora na atividade da doença e no perfil metabólico. É possível que aconteçam alguns desconfortos com o consumo das cápsulas de óleo de peixe como: dor abdominal, gases, distensão abdominal, azia, náuseas e diarreia, no entanto, estas alterações tendem a desaparecer em até 15 dias.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar **Andréa Name Colado Simão, telefone: 3371-2321, Naiara Lourenço Mari,**

telefone: 3338-9932/ (44) 9920-3680 ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor(a).

Londrina, ___ de _____ de 201__.

Pesquisador Responsável

Profa Dra. Andréa Name Colado Simão
RG:: 6.226.736-4
Telefone: 3371-2321

Pesquisadora Colaboradora:

Ms Naiara Lourenço Mari
RG: 9.895.799-5
Telefone: 3338-9932 / 99962-4990

_____, tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura: _____

Data: _____

APÊNDICE B- Ficha avaliação

Nome:		Prontuário:
Data:	Telefone:	
Idade:	Data de nascimento:	Data do diagnóstico:
Etnia	() Caucasiano	() Não Caucasiano () Oriental
Doença:	() Psoríase em placas () Psoríase gotada () Psoríase Eritrodérmica () Psoríase pustulosa	() Artrite Psoriásica () Outras Qual:
Outras Doenças:		
Tabagismo	() Não	() Sim Quantos/dia:
Diabetes	() Não	() Sim
HAS	() Não	() Sim
Alcoolismo	() Não	() Sim
Depressão	() Não	() Sim Psiquiatra?
Atividade Física	() Não	() Sim Frequência:
Peso:	Altura:	IMC:
PAS/PAD:	Circunferência abdominal:	
Uso de Medicamentos:		

ANEXOS

ANEXO A- Aprovação do Comitê de ética/Uel



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Serem Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE ÓLEO DE PEIXE E ÓLEO DE OLIVA SOBRE A ATIVIDADE DA DOENÇA, PERFIL METABÓLICO, INFLAMATÓRIO E ESTADO REDOX DE PACIENTES COM PSORÍASE

Pesquisador: Andréa Name Colado Simão

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 51826215.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicologias

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.556.235

Apresentação do Projeto:

A presente investigação pretende avaliar os efeitos da suplementação com óleo de peixe associado ou não ao óleo de oliva extra virgem na atividade da psoríase, em relação ao perfil metabólico, inflamatório e no estado redox em pacientes com psoríase. Serão selecionados 75 pacientes com diagnóstico de psoríase atendidos pelo ambulatório de dermatologia do Ambulatório do Hospital de Clínicas da UEL. A atividade da doença será determinada pelo PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Os participantes serão distribuídos em 3 grupos, Grupo Controle (n:25): pacientes com psoríase que serão orientados a não alterar seus hábitos alimentares; grupo óleo de peixe (n:25): pacientes com psoríase que serão orientados a não alterar seus hábitos alimentares e que irão ingerir 10 cápsulas de óleo de peixe, cada cápsula de óleo de peixe

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

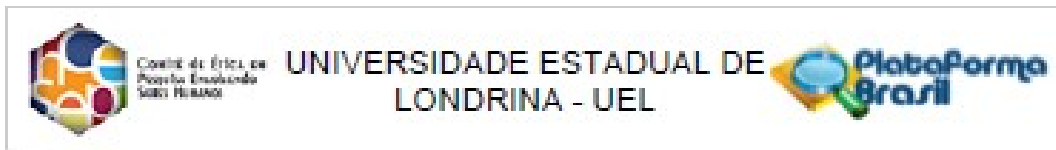
CEP: 86.057-070

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.596.235

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas, recomenda-se aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_580784.pdf	12/05/2015 20:28:13		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	02/05/2015 15:11:54	Andréa Name Colado Simão	Acelto
Outros	ProjetoPsorfase.doc	11/04/2015 21:33:57	Andréa Name Colado Simão	Acelto
Outros	Cartaresposta.docx	11/04/2015 21:29:06	Andréa Name Colado Simão	Acelto
Folha de Rosto	FolhadeRostro.pdf	11/12/2015 16:21:06	Andréa Name Colado Simão	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoHU.pdf	11/12/2015 15:35:11	Andréa Name Colado Simão	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPsorfase.pdf	11/12/2015 15:31:14	Andréa Name Colado Simão	Acelto
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	material_biologico.pdf	14/10/2015 16:31:09	Andréa Name Colado Simão	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Confidencialidadeesigilo.pdf	14/10/2015 16:30:03	Andréa Name Colado Simão	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/10/2015 16:28:44	Andréa Name Colado Simão	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: LABESC - Sala 14
 Bairro: Campus Universitário CEP: 88.057-070
 UF: PR Município: LONDRINA
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep208@uel.br

ANEXO B- Índice de área e gravidade da psoríase - PASI

PASI (Índice de área e gravidade da psoríase)

Índice de gravidade	Eritema	Descamação	Infiltração	Porcentagem da área corporal acometida	(A) Indicador da extensão
Ausente	0	0	0	nenhum	0
Leve	1	1	1	< 10%	1
Moderado	2	2	2	10 - 30%	2
Grave	3	3	3	30 - 50%	3
Muito grave	4	4	4	50 - 70%	4
				70 - 90%	5
				90 - 100%	6

	Eritema	Descamação	Infiltração	(A) Área acometida	Total
Cabeça	(+)	(+)	(+)	x (0,1) =	T1
Tronco	(+)	(+)	(+)	x (0,3) =	T2
Extremidades superiores	(+)	(+)	(+)	x (0,2) =	T3
Extremidades inferiores	(+)	(+)	(+)	x (0,4) =	T4

PASI (T1 + T2 + T3 + T4)

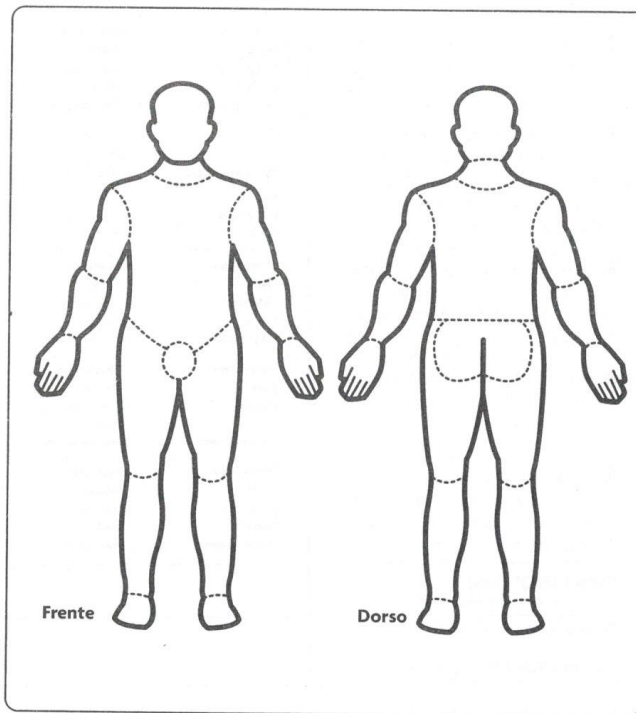
CASPAR 2006 (Critérios classificatórios de Artrite Psoriásica)

Doença articular inflamatória estabelecida e pelo menos três pontos nos seguintes critérios:

- Psoríase cutânea atual **2 pontos**
- História de psoríase **1 ponto**
- História familiar de psoríase **1 ponto**
- Dactilite **1 ponto**
- Neoformação óssea justa-articular **1 ponto**
- Fator reumatoide negativo **1 ponto**
- Distrofia ungueal **1 ponto**

Escore CASPAR total = _____

Referência: Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 54:2665-73, 2006.



ANEXO C – Índice de qualidade de vida em dermatologia - DLQI

Avaliação realizada pelo paciente

Nome do Paciente _____ Data _____

Endereço _____

Diagnóstico _____ Nome do Médico / Nome do Hospital _____

DLQI (Índice de qualidade de vida em dermatologia)

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA. Marque com um X a melhor resposta para cada pergunta.

Data da anotação	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	ESCORE
1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou arida?	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	3 2 1 0
2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	3 2 1 0
3. Na última semana, quanto sua pele interferiu em suas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa?	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	3 2 1 0 0
4. Na última semana, quanto sua pele influenciou na escolha das roupas que você vestiu?	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	3 2 1 0 0
5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	3 2 1 0 0
6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	3 2 1 0 0
7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola? Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não relevante <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não relevante <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não relevante <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não relevante <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada	3 0 0 2 1 0
8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	3 2 1 0 0
9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	3 2 1 0 0
10. Na última semana, quanto seu tratamento para a pele foi um problema, deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo?	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	<input type="radio"/> Muitíssimo <input type="radio"/> Muito <input type="radio"/> Um pouco <input type="radio"/> Nada <input type="radio"/> Não relevante	3 2 1 0 0
Escore DLQI total (preenchido pelo seu médico)					
Escore PASI (se aplicável)					
Escore CASPAR (se aplicável)					

Verifique se todas as perguntas foram respondidas.

Adaptado de: Martins GÁ, et al. Validação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. An Bras Dermatol 2004; 79 (5): 521-535.