



www.sbd.org.br



CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2012

GUIAS DE AVALIAÇÃO E TRATAMENTO

**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA**

Coodenação geral
Cláudia Pires Amaral Maia

Coodenação científica
Maria Denise F. Takahashi
Ricardo Romiti

2ª Edição

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2012 GUIAS DE AVALIAÇÃO E TRATAMENTO - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
2ª Edição

Copyright © by Sociedade Brasileira de Dermatologia

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste exemplar, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

Av. Rio Branco, 39 / 18º andar
20090-003 Rio de Janeiro RJ Brasil

Está é uma publicação



DIRETORIA 2011/2012

PRESIDENTE: Bogdana Victoria Kadunc | SP
VICE-PRESIDENTE: Sarita Martins | PE
SECRETÁRIA GERAL: Leandra Metsavaht | RJ
TESOUREIRO: Carlos Barcaui | RJ
1ª SECRETÁRIA: Eliandre Costa Palermo | SP
2ª SECRETÁRIA: Luciana Rabello de Oliveira | PB

Capa e editoração eletrônica: Nazareno Nogueira de Souza

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

C 755 Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. – 2 ed. Rio de Janeiro:

Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009.
172 p.; 1 ed.; 24 cm

ISBN 978-85-89240-04-8

1. Psoríase. 2. Guia de tratamento. 3. Dermatologia. 4. Sociedade Brasileira de Dermatologia.
I. Título.

CDD 616.526

Prefácio

Com a revolução no conhecimento de doenças imunomediadas dos últimos anos, a psoríase foi uma das dermatoses que mais sofreu transformação na sua abordagem, compreensão e conduta terapêutica.

Sabendo da necessidade da constante atualização de seus associados em relação ao tema, dada a importância e prevalência da doença, a Sociedade Brasileira de Dermatologia edita o **“Consenso Brasileiro de Dermatologia 2012 - Guias de avaliação e tratamento”**. Esta obra consta de uma revisão e atualização do Consenso Brasileiro de Psoríase 2009, acrescidos de capítulos que se tornaram de essencial abordagem, tais como “Qualidade de vida e psoríase”, “Manejo da psoríase como efeito paradoxal dos biológicos”, “Terapia rotacional, sequencial, intermitente e combinada”, “Metas e transição de tratamentos”, “Manejo do paciente grave internado”.

Sociedade Brasileira de Dermatologia agradece a todos os colaboradores que contribuíram brilhantemente com seu trabalho, experiência e conhecimento e espera que, através desta obra, possa contribuir para a padronização de condutas e aprimoramento do atendimento do paciente, nosso principal objetivo.

Bogdana Victoria Kadunc

Presidente da SBD da gestão 2011-2012

Cláudia Pires Amaral Maia

Diretora de ações institucionais da SBD

Coordenação geral

Cláudia Pires Amaral Maia

Coordenação científica

Maria Denise F. Takahashi
Ricardo Romiti

Revisão científica

Lincoln Helder Zambaldi Fabricio

Autores

Adriana Maria Porro
Aíçar Chaul
Alexandre Gripp
Ana Carolina Belini Bazan Arruda
André Luís da Silva Hirayama
André Vicente Esteves de Carvalho
Andréa Machado Coelho Ramos
Artur Antonio Duarte
Bernardo Gontijo
Cacilda da Silva Souza
Clarice Marie Kobata
Cláudia Pires Amaral Maia
Daniel Holthausen Nunes
Gladys Aires Martins
Emerson de Andrade Lima
Heitor de Sá Gonçalves
Ida Duarte
Igor Brum Cursi
Ivonise Follador
Jackson Machado Pinto
Jesus Rodriguez Santamaria
João Carlos Regazzi Avelleira
Lúcia Helena Favaro Arruda
Luíza Keiko M. Oyafuso
Luna Azulay-Abulafia
Marcelo Arnone
Maria Cecilia de C. Bortoletto
Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira
Maria Denise F. Takahashi
Mariana Soirefmann
Paulo Antônio Oldani Felix
Renata Ferreira Magalhães
Ricardo Romiti
Roberta Buense Bedrikow
Silvio de Alencar Marques
Tania F. Cestari

Sumário

CONSENSO DE PSORÍASE 2012 E ALGORITMO DE TRATAMENTO	9
GUIAS DE AVALIAÇÃO E TRATAMENTO	21
CAPÍTULO 1	
INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE	23
Silvio de Alencar Marques	
CAPÍTULO 2	
QUALIDADE DE VIDA E PSORÍASE	27
Maria Cecília de C. Bortoletto, Luíza Keiko M. Oyafuso	
CAPÍTULO 3	
ARTRITE PSORIÁSICA E COMORBIDADES	41
Artur Antonio Duarte, Jackson Machado-Pinto, Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira, Ivonise Follador	
CAPÍTULO 4	
TRATAMENTO TÓPICO	51
Gladys Aires Martins, Aiçar Chaul, Heitor de Sá Gonçalves, Andréa Machado Coelho Ramos	
CAPÍTULO 5	
FOTOTERAPIA	59
Ida Duarte, Roberta Buense Bedrikow	
CAPÍTULO 6	
METOTREXATO	67
Silvio Alencar Marques, João Carlos Regazzi Avelleira	
CAPÍTULO 7	
ACITRETINA	75
Gladys Aires Martins, Heitor de Sá Gonçalves, Andréa Machado Coelho Ramos	
CAPÍTULO 8	
CICLOSPORINA	83
Jesus Rodriguez Santamaria, Tania F. Cestari, Mariana Soirefmann	
CAPÍTULO 9	
IMUNOBIOLOGICOS	93
Luna Azulay Abulafia, Alexandre Gripp, Igor Brum Cursi, Paulo Antônio Oldani Felix	

CAPÍTULO 10	
TERAPIA ROTACIONAL, SEQUENCIAL, INTERMITENTE E COMBINADA	111
Emerson de Andrade Lima, Renata Ferreira Magalhães	
CAPÍTULO 11	
METAS E TRANSIÇÃO DE TRATAMENTOS	119
André Vicente Esteves de Carvalho, Daniel Holthausen Nunes	
CAPÍTULO 12	
OUTRAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS	123
Ricardo Romiti	
CAPÍTULO 13	
TRATAMENTO DE ÁREAS ESPECIAIS	131
Lúcia Helena Favaro Arruda, Ana Carolina Belini Bazan Arruda	
CAPÍTULO 14	
MANEJO DA PSORÍASE COMO EFEITO PARADOXAL DOS BIOLÓGICOS	143
Ricardo Romiti, André Luís da Silva Hirayama	
CAPÍTULO 15	
PSORÍASE E INFECÇÃO	143
Marcelo Arnone, Maria Denise F. Takahashi	
CAPÍTULO 16	
PSORÍASE E GRAVIDEZ	147
Ida Duarte, Clarice Marie Kobata	
CAPÍTULO 17	
PSORÍASE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA	153
Ricardo Romiti, Bernardo Gontijo	
CAPÍTULO 18	
MANEJO DO PACIENTE GRAVE INTERNADO	159
Alexandre Gripp, André Vicente Esteves de Carvalho, Igor Brum Cursi, Cacilda da Silva Souza	
CAPÍTULO 19	
TERAPIAS EMERGENTES	165
Maria Denise F. Takahashi, Adriana Maria Porro	
CAPÍTULO 20	
PERSPECTIVAS FUTURAS	171
Cláudia Pires Amaral Maia, Luna Azulay Abulafia	

Consenso de psoríase 2012 e algoritmo de tratamento

PSORÍASE

Consenso e algoritmo de tratamento

Definição

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele e das articulações, imunomediada, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica.

Epidemiologia e genética

De ocorrência universal, a psoríase acomete igualmente homens e mulheres, sendo dermatose frequente na prática clínica. No Brasil, não existem estudos sobre a sua prevalência acreditando-se que 1% da população seja acometida. Aspectos ambientais, geográficos e étnicos podem interferir na sua incidência.

A doença pode ocorrer em qualquer idade, com picos de incidência na segunda e na quinta décadas de vida, associados a diferentes antígenos de histocompatibilidade. O início antes dos quinze anos correlaciona-se, frequentemente, a casos familiares.

Estudos recentes revelam loci de susceptibilidade denominados Psors, localizados nos cromossomos 6p, 17q, 4q e 1q.

Manifestações clínicas

A psoríase se manifesta, na maioria das vezes, por placas eritematoescamosas, bem delimitadas, ocasionalmente pruriginosas, em áreas de traumas constantes na pele – cotovelos, joelhos, região pré-tibial, couro cabeludo e região sacra. O tamanho e o número das placas são variáveis, podendo ocorrer acometimento de toda a pele. Em 50% a 80% dos casos, são identificadas alterações ungueais, especialmente, onicólise e depressões cupuliformes.

Outros padrões clínicos que a doença pode apresentar são:

Psoríase invertida: lesões localizadas em áreas intertriginosas, onde predomina o eritema.

Seboríase: quando ocorre em áreas seborreicas.

Psoríase em gotas: pequenas pápulas eritematoescamosas, predominantes no tronco e raiz dos membros, ocorrem, geralmente, em adolescentes ou adultos jovens, muitas vezes, após quadros infecciosos.

Psoríase eritrodérmica: acometimento de mais de 90% da superfície corporal, de caráter subagudo ou crônico e comprometimento do estado geral. Pode ocorrer por piora da psoríase em placas ou pustulosa generalizada e, raramente, como manifestação inicial da doença.

Psoríase pustulosa

- generalizada (von Zumbusch): quadro generalizado de pústulas estéreis, com febre e comprometimento do estado geral. Na maioria das vezes, apresenta-se em doente com psoríase em placas, após exposição a fatores de piora: hipocalcemia, interrupção de corticoterapia sistêmica, infecção, terapia tópica intempestiva. Dado o comprometimento de vários órgãos, pela liberação de mediadores inflamatórios em grande quantidade, essa apresentação da psoríase pode levar a quadros de choque, septicemia e morte. (Ver Guias de Tratamento.

- generalizada na gravidez: em gestantes, de novo ou como evolução de psoríase em placa, com ou sem hipocalcemia.

- palmoplantar: quadro crônico, limitado às palmas e/ou plantas, de pústulas estéreis que se manifesta em adultos, mais habitualmente, no sexo feminino.

- outras formas menos frequentes: a policíclica, a acrodermatite contínua.

Psoríase na infância (quadro clínico detalhado no capítulo específico)

Psoríase artropática: a artrite soronegativa, encontrada em 10 a 40% dos doentes de psoríase, geralmente afetando as articulações das mãos, pés e, mais raramente, os tornozelos e os joelhos (mono ou oligoartrite assimétrica). Em menor número de casos, a artropatia pode se manifestar como poliartrite simétrica (a artrite reumatoide-símile), a espondiloartrite ou a artrite mutilante. (Capítulo 3).

Outras comorbidades

Além da artrite, as doenças classicamente relacionadas com psoríase são: a doença de Crohn, a uveíte e os distúrbios psiquiátrico-psicossociais. Nos últimos anos, a síndrome metabólica como um todo e seus componentes isolados – a hipertensão, a obesidade, o diabetes tipo II e a dislipidemia – têm sido associados à psoríase, e ainda, especialmente em quadros mais graves, como fator independente de agravamento do risco cardiovascular. Estudos recentes evidenciaram maior prevalência de doença gordurosa não alcoólica do fígado e de disfunção erétil, secundária à aterosclerose pélvica incipiente, que, inclusive, é preditora de doença cardiovascular futura.

Essas associações, verificadas especialmente nos casos de psoríase moderada a grave, são significativamente maiores que as encontradas na população geral. O conhecimento dessas associações, no quadro clínico da psoríase, determina uma nova postura do dermatologista frente a essa doença.

Fatores desencadeantes/agravantes Fatores locais

- **Trauma:** todos os tipos de trauma têm sido associados (físico, químico, elétrico, cirúrgico, infeccioso, inflamatório, escoriação das lesões).
- **Luz solar:** o sol, em geral, melhora a psoríase. Entretanto, ela pode ser agravada via fenômeno de Koebner, se houver exposição solar aguda e intensa.

Fatores sistêmicos

- **Infecção:** infecção estreptocócica de orofaringe está associada à doença aguda, eruptiva, conhecida como psoríase gotada. Algumas evidências de colonização estreptocócica subclínica podem associar-se à psoríase em placas refratária. HIV: aumento na atividade da doença em pacientes HIV positivos. Habitualmente, há piora no início da infecção e melhora nas formas avançadas. (Ver capítulo específico)
- **Drogas:** muitos medicamentos podem associar-se ao aparecimento e à piora da psoríase – lítio, retirada de corticoide sistêmico, beta bloqueadores, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroides.
- **Fatores psicogênicos/emocionais:** muitos pacientes referem desencadeamento ou piora da psoríase concordante com período de estresse ou ansiedade.
- **Tabagismo:** em tabagistas, existe um risco aumentado para psoríase em placas, crônica.
- **Álcool:** é considerado um fator de risco para psoríase, particularmente, em homens jovens e de meia idade.
- **Fatores endócrinos:** a intensidade da psoríase pode flutuar com as alterações hormonais. Sobrevêm picos de incidência na puberdade e durante a menopausa. Na gravidez, os sintomas podem melhorar ou piorar. Geralmente, há piora no período pós-parto.

Diagnóstico

É baseado na história, quadro clínico e, nos quadros menos típicos, no exame histopatológico. Na psoríase em placas, o diagnóstico é clínico, dada à distribuição típica das placas e à obtenção do sinal do orvalho sangrante pela curetagem metódica de Brocq. Este sinal contribui também para o diagnóstico da psoríase em gotas. O exame do couro cabeludo e das unhas auxilia o diagnóstico.

O diagnóstico de artrite psoriásica pode ser difícil, pois necessita de estudo radiológico e da interação com os reumatologistas.

Tratamento da Psoríase

O tratamento da psoríase depende da forma clínica da doença, da gravidade e extensão, da idade, sexo, escolaridade e das condições do paciente, em relação à saúde geral e situação socioeconômica. Também deve ser levado em conta o que a psoríase representa no comprometimento da qualidade de vida do doente. Às vezes, quadros clínicos mais localizados podem ser responsáveis por comprometer vários aspectos da vida do paciente, se situados, por exemplo, nas mãos, nos genitais, na face.

Estudos comparativos e informações das organizações de pacientes demonstram que pacientes com psoríase apresentam comprometimento físico e emocional comparável à doença cardíaca, câncer ou diabetes. Pacientes com psoríase apresentam um maior índice de suicídio, de quadros depressivos e de consumo de álcool do que a população geral. A doença pode ser percebida como estigmatizante pelo indivíduo que se sente envergonhado e rejeitado pelo outro. Pode apresentar impacto significativo nas relações sociais, na autoimagem e na autoestima, de forma bem diversa das doenças não dermatológicas.

Em relação à depressão, deve-se ressaltar que o impacto psicológico e emocional nem sempre está relacionado à extensão/gravidade da doença cutânea. No entanto, o tratamento da psoríase pode diminuir a depressão. Assim, é fundamental que os aspectos

psicossociais sejam sempre levados em conta, quando da avaliação das opções terapêuticas.

Por outro lado, o tratamento em si pode representar dificuldades, prejudicando o lazer e as atividades de trabalho. Todo esse quadro leva a quadros de estresse recorrente, resultante de uma doença que pode comprometer as relações sociais e interferir com as funções diárias. É importante considerar qual o aspecto da qualidade de vida está comprometido nesses indivíduos para decidir que forma de intervenção é necessária além do tratamento clínico.

Ou seja, o tratamento deve ser individualizado para cada doente. Como regra, deve-se esclarecer ao doente a não contágiosidade, além de norteá-lo sobre a possibilidade de controle, os esforços na pesquisa de novos tratamentos, o benefício da exposição solar, o prejuízo da manipulação e a escoriação das lesões.

Os quadros leves, sem comprometimento da qualidade de vida, podem ser tratados apenas com medicações tópicas. (Tabelas I e II e capítulo específico). Estas costumam ser utilizadas também como adjuvantes da fototerapia ou da medicação sistêmica. Na psoríase moderada a grave, a fototerapia deve ser a primeira opção terapêutica. As medicações sistêmicas ativas em psoríase – terapia sistêmica tradicional e imunobiológicos – estão referidas nas tabelas IV e V e nos capítulos específicos.

Tabela I: Medicções tópicas ativas em Psoríase disponíveis no Brasil					
Medicção de uso	Frequência farmacêutica	Forma	Eficácia colaterais	Efeitos	Observações
Corticosteroides Potência baixa	1 x / dia	Cremes, pomadas	+ / + +	+	Uso em face, dobras, semimucosas
Corticosteroides Pot. moderada	1 x / dia	Cremes, pomadas, loções	+ + +	+ +	Taquifilaxia Supressão adrenal
Corticosteroides Potência alta	1 x / dia	Cremes, pomadas, loções/ xampus	+ + + / + + + + +	+ + + / +	Taquifilaxia Supressão adrenal Xampus por 15 min oferecem menor risco de absorção
Corticosteroides intralesionais	1 x a cada 3 semanas	Frasco/ampola	+ + +	+ + + + atrofia, bursite	Triamcinolona 2 a 4 mg/ml
Calcipotriol	2 x / dia	Pomada Gel e pomada em associação com corticosteroides	+ + / + + + +	+ + irritação cutânea, prurido, eritema, foliculite	Seguro para uso contínuo. Melhor tolerado quando combinado a corticosteroides
					Pode induzir remissão prolongada
Coaltar	1 x / dia	Gel, Xampu, fórmulas 0,5 a 5%	+ +	+ +	Baixa aceitação cosmética.
Antralina	1 x / dia	Formulações 0,5 a 3%	+ + +	+ +	Podem induzir remissão prolongada
Tacrolimus	2 x / dia	Pomada	+ +	+	Uso na face, dobras, semimucosas

Eficácia: + Mínima, ++ Baixa, +++ Moderada, +++++ Alta

Risco de efeitos colaterais: + Mínimo, ++ Pequeno, +++ Alto, +++++ Muito alto

Tabela II: Terapêutica tópica coadjuvante

Ceratolíticos / hidratantes:

- ácido salicílico 3 a 6% em vaselina, “cold cream”, loção capilar.
- ureia 5 a 20% em creme, pomada ou loção.
- lactato de amônia 12% em loção e creme
- ceramidas em creme ou loção

Outros:

- águas termais
- óleo mineral

Na tabela III estão listadas as modalidades de fototerapia. No Capítulo específico são detalhadas essas modalidades terapêuticas.

Tabela III: Modalidades de fototerapia

Tipo	Indicações	Contra-indicações	Efeitos colaterais	Observações
UVB banda estreita (311nm)	Psoríase moderada Placas finas	Fotossensibilidade Antecedentes de Melanoma	Queimadura (+ +) Baixo risco de Câncer de pele	Duas a três vezes por semana Monoterapia ou associada a medicamentos tópicos ou sistêmicos
PUVA tópico	Psoríase leve Lesões localizadas Psoríase palmoplantar	Fotossensibilidade Antecedentes de melanoma ou de Ca de pele	Queimadura (+)	Duas a três vezes por semana Monoterapia ou associada a medicamentos tópicos ou sistêmicos
“Bath” PUVA	Psoríase moderada e grave	Fotossensibilidade Antecedentes de melanoma ou de Ca de pele	Queimadura (+ +)	Duas a três vezes por semana Monoterapia ou associada a medicamentos tópicos ou sistêmicos
PUVA sistêmico	Psoríase moderada e grave	Fotossensibilidade Antecedentes de melanoma ou de Ca de pele	Queimadura (+)	Duas a três vezes por semana Monoterapia ou associada a medicamentos tópicos ou sistêmicos

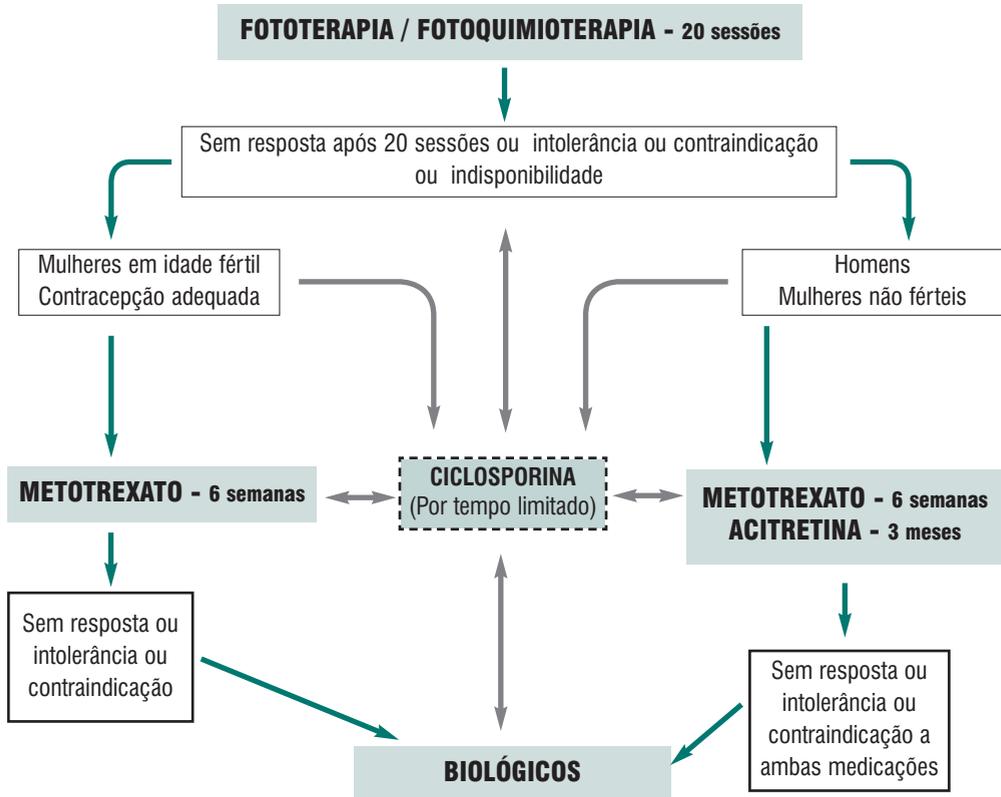
Tabela IV: Quimioterapia da Psoríase – Drogas de eleição

Medicação	Dose	Eficácia	Efeitos colaterais	Contra indicações Absolutas/relativas	Monitorização / observações
Metotrexato	7,5 a 25mg/sem VO ou IM ou SC Crianças: 0,2-0,4 mg/kg/sem	PASI 75 na sem. 16 36% a 60%. Não costuma induzir remissão completa	mielossupressão, hepatotoxicidade, fibrose pulmonar, alt. gastrintestinais, embriopatia, nefrotoxicidade	Gravidez: categoria X; (homens e mulheres por até 3 meses após a suspensão da droga) lactação, comp.hepático, infecções Ins.renal ou hepática, imunodef., alcoolismo, alt. hematológicas	Monitorização: hematológica (4 sem) hepática (8 sem) renal a cada (12 sem). Avaliar necessidade de biópsia hepática após 3,5 a 4 g de dose total Múltiplas interações medicamentosas Dose teste: 7,5mg 1x Antídoto: ac. fólnico
Acitretina	0,5 a 1,0 mg/kg/dia sempre após refeição VO Crianças: 0,4-0,5 mg/kg/dia	Leve a moderada Alta se associada à fototerapia PASI 75 em 50%	Anormalidades ou morte fetal, toxicidade muco-cutânea, alt. enzimas hepáticas, hiperlipidemia	Gravidez: categoria X (Mulheres por até 3 anos após a suspensão da droga) Hepatopatia, alcoolismo, osteoporose, hiperlipidemia	Monitorização hepática e de lípides a cada 2 a 4 meses, radiológica anual Proibir doar sangue durante o tratamento e por até 3 anos depois Resposta clínica demorada
Ciclosporina	2,5 – 5,0 mg/kg/dia VO, 1 hora antes ou 2 horas após refeição	PASI 75 na sem. 12: 70%	Comprometimento renal, hipertensão, imunossupressão, hipertricose, hiperplasia gengival, linfoma atenuado, alcoolismo, hepatopatia	Alterações renais, hipertensão não controlada, antecedentes malignidade/ Hipertensão controlada, imunodeficiência, infecção ativa, vacinação vírus	Monitorização: renal, hematológica e hepática a cada 2-4 sem. Múltiplas interações medicamentosas Uso intermitente Pode ser usada em grávidas

Tabela V: Imunobiológicos na psoríase

Medicação	Dose	Eficácia	Efeitos colaterais	Monitorização / observações
Etanercepte	50mg duas vezes por semana durante 12 semanas, seguido de 25mg duas vezes por semana, via subcutânea	PASI 75 na sem. 12: 55%	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infecções ■ Tuberculose ■ Doenças neurológicas ■ Pancitopenia ■ Reações locais onde a injeção e aplicada ■ Agravamento de Insuficiência Cardíaca Congestiva ■ Efeito paradoxal 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PPD e Radiografia de tórax a cada ano ■ Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico ■ Contraindicada vacinação com vírus vivos
Infliximabe	5mg/kg por infusão na semana 0,2,6 e após a cada 8 semanas	PASI 75 na sem 10: 88%	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reações infusionais agudas ou retardadas ■ Infecções, malignidade ou doença linfoproliferativa, agravamento de insuficiência cardíaca congestiva ■ Efeito paradoxal 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PPD e Radiografia de tórax antes de iniciar o tratamento e a cada ano ■ Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico ■ Contraindicada vacinação com vírus vivos
Adalimumabe	80mg via subcutânea seguida de 40mg uma semana após, doses subsequentes de 40mg quinzenalmente	PASI 75 na sem 16: 80%	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tuberculose ■ Malignidade, doenças hemolinfoproliferativas ■ Infecções ativas ou crônicas ■ Efeito paradoxal 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PPD e Radiografia de tórax antes de iniciar o tratamento e a cada ano ■ Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico ■ Contraindicada vacinação com vírus vivos
Ustekinumabe	45mg na semana 0, 4 e então de 12 em 12 semanas se < 100Kg 90mg na semana 0, 4 e então de 12 em 12 semanas se > 100Kg	PASI 75 na sem 12: 67%	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tuberculose ■ Malignidade, doenças hemolinfoproliferativas ■ Infecções ativas ou crônicas 	<ul style="list-style-type: none"> ■ PPD e Radiografia de tórax antes de iniciar o tratamento e a cada ano ■ Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ■ Contraindicada vacinação com vírus vivos

ALGORITMO DE TRATAMENTO DA PSORÍASE MODERADA A GRAVE



A fototerapia / fotoquimioterapia não é indicada como monoterapia em caso de artrite psoriásica, e é pouco ativa em lesões de unhas e couro cabeludo.

O metotrexato, em doses adequadas, costuma mostrar-se ativo já nas primeiras 6 semanas, sendo esse o tempo mínimo de uso para a constatação de NÃO eficácia, se NENHUMA melhora é obtida. (Consultar capítulo específico)

A acitretina, exceto nos casos de psoríase pustulosa generalizada em que doses altas são utilizadas, costuma ter ação lenta. O início da melhora clínica em geral só é observada após 12 a 16 semanas de tratamento. (Consultar capítulo específico).

A ciclosporina é altamente eficaz na psoríase, sendo especialmente útil no tratamento da psoríase eritrodérmica, na psoríase grave na gestante e no resgate do paciente recebendo imunobiológico. Não se presta, no entanto, ao uso prolongado, a maioria dos autores preconizando seu emprego por 16 a 24 semanas. (Consultar capítulo específico).

O uso dos imunobiológicos é reservado, na maioria dos casos, para pacientes com psoríase moderada a grave (PASI, BSA OU DLQI >10) que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância às terapias tradicionais.

O efeito paradoxal, detalhado no capítulo específico, corresponde ao desenvolvimento de psoríase, geralmente do padrão pustuloso palmo-plantar ou do padrão em gotas em doentes recebendo anti-TNFs, observado tanto em doentes de psoríase como, mais frequentemente, em doentes com outras patologias – artrite reumatoide, espondilite, doença inflamatória intestinal.

As modalidades terapêuticas apresentadas para tratamento da psoríase, de moderada a grave, podem ser empregadas em: (Capítulos 10 e 11)

- **Monoterapia**

Quando somente um agente terapêutico é empregado.

- **Combinação**

Geralmente permite reduzir as doses de cada agente, diminuindo a possibilidade de efeitos colaterais. Em casos determinados, como a combinação de acitretina e PUVA ou UVB, há comprovadamente aumento da eficácia terapêutica. Outras combinações possíveis podem ser benéficas, tais quais: acitretina e metotrexato ou ciclosporina, análogos da Vitamina D3 e fototerapia, imunobiológicos anti-TNF- α e metotrexato.

- **Terapia rotacional**

Usada na tentativa de reduzir a toxicidade e possível taquifilaxia pelo uso prolongado. Empregada, especialmente, para os doentes em que é necessário incluir a ciclosporina no esquema de tratamento.

- **Intermitente**

Usada em doentes que apresentam remissões prolongadas sem medicação.

Outras modalidades terapêuticas

(Capítulo específico)

Das drogas de segunda eleição, os ésteres do ácido fumárico não se encontram disponíveis no Brasil.

Não há estudos controlados do micofenolato mofetil ou da hidroxiureia na psoríase. O primeiro parece ter pouca ação na doença e a hidroxiureia, de toxicidade elevada, é de indicação excepcional, de tal forma que deve ser empregada apenas por profissionais sobre os quais recaia muita experiência com a droga.

Antibióticos (Capítulo “Psoríase e infecção”)

Com base no papel fisiopatogênico de agentes infecciosos na psoríase, muitos dermatologistas defendem o uso de antibioticoterapia por via sistêmica, mesmo que haja ausência de quadro infeccioso ativo, tanto na psoríase em gotas como em outras formas da doença.

Corticosteroides

Os esteroides sistêmicos são formalmente contraindicados para tratamento da psoríase, pelo seu efeito rebote e possível desenvolvimento de formas graves da doença – psoríase pustulosa generalizada e psoríase eritrodérmica. Em ocasiões excepcionais, são empregados por curtos períodos e, em geral, associados a outros tratamentos. Uma indicação do uso de corticosteroide sistêmico é o impetigo herpetiforme.

Novas medicações em estudo (Capítulo “Terapias emergentes”)

Novos imunobiológicos anti-TNF α , com maior comodidade posológica, já vêm sendo usados na artrite psoriática, mostrando eficácia também no tratamento das lesões cutâneas. Novos anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, agora tendo alvo a IL-17 ou seu receptor, e novas pequenas moléculas encontram-se em várias fases de estudo permitindo supor, no futuro, o controle mais adequado da psoríase.

Psicoterapia

Estresse e ansiedade são apontados por muitos doentes como fatores de desencadeamento ou piora do quadro. São demonstradas condutas autodestrutivas por doentes que manipulam e escoriam suas lesões. A psoríase, por outro lado, costuma afetar a

motivação, a autoestima e o estado de ânimo dos doentes, com influências no seu desenvolvimento educacional e social, e no seu desempenho no trabalho. Pode ser responsável por depressão, inclusive com ideias suicidas. Terapia de suporte, muitas vezes, é recomendada para tratamento dos doentes.

Situações especiais

Formas graves de psoríase (psoríase pustulosa generalizada, psoríase eritrodérmica, psoríase com comorbidades associadas) geralmente necessitam de internação e cuidados especiais (Consultar capítulo específico).

Psoríase no idoso: os mesmos tratamentos podem ser empregados no idoso. Em geral, devem ser usadas doses menores (metade a 2/3 da dose habitual), e as interações com as diversas medicações, que comumente os idosos recebem, devem ser conhecidas.

Psoríase e gravidez (Consultar capítulo específico)

Psoríase na infância e adolescência (Consultar capítulo específico)

Considerações finais

1- A psoríase é uma enfermidade crônica, frequente e multissistêmica;

2 - Está associada ao risco de síndrome metabólica e de doença cardiovascular;

3 – Acarreta problemas financeiros para o paciente e familiares, assim como para os serviços de saúde;

4 – Causa sérios prejuízos sociais e psicológicos para o paciente e familiares;

5 - O controle adequado da doença promove a reabilitação social do paciente, melhorando a capacidade de trabalho, além de, provavelmente, diminuir o risco de comorbidades.

Os membros do consenso sugerem as seguintes recomendações às autoridades Sanitárias

1 - Priorizar a ação do dermatologista, como o profissional capacitado para diagnosticar e indicar o melhor tratamento da psoríase.

2 – Disponibilizar para o tratamento da psoríase medicações (tópicas, sistêmicas e agentes biológicos) que possam controlar o quadro, da forma similar ao que é feito para doentes de outras enfermidades crônicas, como a AIDS, a artrite reumatoide, transplantados, etc, priorizando o atendimento aos doentes que apresentem formas agudas e graves da doença.

3– Criar e habilitar novos centros de fototerapia, modalidade terapêutica de baixo custo e alta eficácia, sabidamente capaz de controlar a psoríase por muitos anos (ver algoritmo de tratamento). A necessidade de medicações mais tóxicas e mais caras poderia, desta forma, ser adiada e recomendada para um número menor de pacientes.

4- Habilitar infraestrutura de hospitais-dia para facilitar a internação diurna de pacientes que requeiram cuidados multidisciplinares.

5 – Fomentar e apoiar a organização de associações de pacientes de psoríase no Brasil, sempre vinculadas a serviços universitários ou a serviços credenciados da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

6- Estimular a realização de estudos epidemiológicos que possam determinar o perfil da doença em nosso país.

7 – Reforçar vínculo entre a Sociedade Brasileira de Dermatologia e o Ministério da Saúde para regulamentação do uso de medicações de alto custo, através da formação de Câmaras Técnicas. □

A large, light teal circular graphic element is centered on the page, partially overlapping the text. It consists of a thick outer ring and a thinner inner ring, creating a circular frame effect.

Guias de avaliação e tratamento

CAPÍTULO 1

Instrumentos de avaliação de gravidade da psoríase

Silvio Alencar Marques¹

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

- 1 Professor Titular – Departamento de Dermatologia e Radioterapia - Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Mestrado em Dermatologia na Universidade de São Paulo.
Doutorado em Dermatologia na Escola Paulista de Medicina/UNIFESP.
Livre Docência pela Universidade Estadual Paulista - Unesp.
Pós Doutorado na Indiana University – EUA
Responsável pelo ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.

CONCEITO

O conceito de gravidade, em psoríase, depende muito de quem é o observador e atende a série de visões subjetivas, mas às quais se procura agregar elementos objetivos.

Sob o ponto de vista do paciente, a psoríase grave é aquela que, pela extensão, presença de prurido ou acometimento articular, causa constrangimento, ansiedade, interfere no relacionamento físico, social ou no trabalho. Sob a ótica do dermatologista clínico, o quadro grave é aquele generalizado, eritrodérmico ou pustuloso, o qual compromete as dobras com a formação de fissuras, ou que apresente o comprometimento articular. Ou seja, as situações que se associam com dificuldades terapêuticas.

PASI

Para o pesquisador, a definição de gravidade necessita de critérios objetivos que permitam mensuração. Com esse objetivo em mente, surgiu, em 1978, um método com essa finalidade, quando os autores Fredriksson e Pettersson propuseram o cálculo do "psoriasis area and severity index" (PASI), enquanto realizavam um dos primeiros ensaios clínicos com derivados do ácido retinoico.

Com a utilização do PASI, as informações de registros clínicos relativos a um mesmo paciente, em períodos distintos, podem ser obtidas e, além disso, o percentual de melhora, ou do comportamento evolutivo do paciente em resposta ao tratamento, pode ser calculado.

Nos Estados Unidos da América, a agência "Food and Drug Administration" (FDA) propôs os parâmetros PASI 75 e PASI 50 (correspondendo, respectivamente, à porcentagem de redução da gravidade de 75% e 50% em relação ao PASI pré-tratamento) para avaliação de resultados terapêuticos. Hoje, o princípio de análise do PASI é de utilização universal a despeito de suas limitações.

O PASI utiliza parâmetros clínicos, tais quais: a intensidade do eritema, a infiltração e a descamação presentes nas lesões, e os parâmetros de área corporal acometida. Para cada um dos parâmetros clínicos define-se um valor, e para cada segmento corporal, designa-se uma constante, à semelhança da regra dos nove, utilizada para calcular área de superfície corpórea do paciente com queimaduras. A tabela abaixo demonstra os critérios utilizados:

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

Escala de avaliação de cada item: eritema, infiltração e descamação.

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

Escala de avaliação de área:

- 1 = <10%
- 2 = 10 a <30%
- 3 = 30 a <50%
- 4 = 50 a <70%
- 5 = 70 a <90%
- 6 = 90 a 100%

A soma obtida das alterações (eritema + infiltração + descamação), para cada seguimento corporal, é multiplicada pela área comprometida naquele seguimento, segundo uma escala de correspondência: valor 1 se <10% de área comprometida; 2=10-29%; 3=30-49%; 4=50-69%; 5=70-89% e 6=90-100% de área comprometida. O produto da equação, então obtido, é multiplicado por uma constante que retrata a proporcionalidade de área, de cada seguimento corporal. Assim, a cabeça corresponde ao valor constante de 0,1; o tronco a 0,3; os membros superiores a 0,2 e os membros inferiores a 0,4.

A tabela, a seguir, exemplifica um determinado paciente com PASI igual a 21,20 (valores aleatórios e não necessariamente coerentes):

Os valores do PASI variam de 0 a 72 e é utilizado como parâmetro de gravidade da psoríase crônica em placas. Não serve para avaliação de psoríase pustulosa, psoríase invertida, psoríase palmoplantar, artrite psoriásica ou ungueal. Outra limitação do método é a possível variabilidade de escores entre avaliadores distintos frente ao mesmo paciente ou a possível variabilidade de escores obtidos pelo mesmo avaliador em momentos diferentes, ou seja, elementos que podem comprometer a validade ou a reprodutibilidade do método. Apesar dessas ressalvas, é o método mais empregado quando de publicação ou informação de resultados terapêuticos.

A maioria das publicações define o PASI superior a 10 como critério para rotular de moderado a grave o quadro clínico da psoríase. Alguns autores, como Schmitt & Wozel (2005), utilizam o critério de

psoríase moderada, como aquele com valor de PASI entre 7 a 12, e grave aquele com PASI maior que 12.

BSA

Outro método de avaliação de gravidade é o de avaliação da superfície corporal "body surface area" (BSA) – segundo o qual se considera apenas a área corporal comprometida da psoríase em placas.

O BSA considera que a palma da mão do paciente, com os dedos unidos, correspondente a 1% da superfície corporal total.

Portanto, se o paciente tem o equivalente a 10 palmas da mão de área comprometida, ele teria BSA 10. As limitações dessa técnica dizem respeito à psoríase em gotas e às lesões da face e couro cabeludo e, principalmente, não leva em conta a intensidade inflamatória do acometimento.

DLQI

Outra medida de gravidade, a ser utilizada e valorizada, é a repercussão de enfermidades dermatológicas na qualidade de vida do paciente, denominada "dermatology life quality index" (DLQI). Esse índice foi desenvolvido por Finlay & Khan (1994) e contém 10 questões relacionadas às experiências vivenciadas pelo paciente, na semana precedente. O questionário é autoaplicável, podendo ser utilizado para diversas enfermidades dermatológicas, antes e pós-tratamento. Os escores podem se situar entre os valores de 0 a 30, e quanto maior o valor, maior é a repercussão de ordem psicológica, social, escolar ou profissional da enfermidade no paciente, portanto, maior

UNIDADE	Eritema	Infiltração	Descamação	Soma	X área % C	Produto	X Constante	Total
Cabeça	2	3	1	= 6	X 3	= 18	0,1	= 1,8
Tronco	4	2	1	=7	X 4	= 28	0,3	= 8,4
MMSS	3	2	4	=9	X 3	= 27	0,2	= 5,4
MMII	3	3	1	=7	X 2	= 14	0,4	= 5,6
TOTAL								PASI =21.2

o grau de comprometimento de sua qualidade de vida (Martins et al., 2004).

Uma possível limitação do método é que para psoríase muito crônica a possível adaptação do paciente à sua enfermidade pode tornar a correlação do DLQI menos coerente com o PASI ou BSA do paciente. Outra limitação é de o método não captar os impactos na qualidade de vida de pacientes de estrato social mais baixo, com limitado acesso escolar ou ao lazer.

PDI

Além do DLQI, o "psoriasis disability index" (PDI) pode ser utilizado como instrumento específico para psoríase. Consta de 15 itens relacionados ao impacto da psoríase, em quatro domínios: as atividades diárias; a atividade de trabalho ou escolar; o lazer e o relacionamento pessoal. O questionário é também autoaplicável e o paciente deve levar em considera-

ção os 15 dias imediatamente anteriores à aplicação do mesmo. Uma de suas vantagens é a possibilidade de avaliar a repercussão da enfermidade sobre cada domínio e planejar intervenções específicas (Martins et al., 2004).

As reproduções dos questionários (DLQI e PDI), validados para a língua portuguesa, são encontradas na publicação de Martins et al., 2004.

Finlay (2005) advoga a possibilidade da gravidade da psoríase ser avaliada por um dos três métodos citados acima, onde o autor propõe que a psoríase grave é aquela que apresenta um dos seguintes parâmetros: PASI > 10, ou BSA > 10 ou DLQI > 10. A denominada "regra dos 10". Ou seja, atendendo a um dos valores acima, em pelo menos um dos métodos, seria o suficiente para o paciente de psoríase ser considerado como grave e, portanto, candidato à terapêutica sistêmica. □

REFERÊNCIAS

1. Frederiksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978; 157:238-44.
2. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005; 210:194-9.
3. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19:210-6.
4. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An Bras Dermatol*. 2004; 79:521-35.
5. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of ten. *Br J Dermatol*. 2005; 152:861-7.

CAPÍTULO 2

Qualidade de vida e psoríase

I am silvery, scaly. Puddles of flakes form wherever I rest m y flesh ... Lusty, though we are loathsome to love. Keen-sighted, though we hate to look upon ourselves. ... The name of the disease, spiritually speaking, is Humiliation.

John Updike, "From the Journal of a Leper" ¹

Luiza K M Oyafuso¹

Maria Cecilia de C Bortoletto²

1 Especialista em Dermatologia pela SBD
Médica sanitarista do IIER
Médica assistente da FMABC
Mestrado e doutorado pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

2 Especialista em Dermatologia pela SBD
Mestre em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da USP
Médica colaboradora - Ambulatório pesquisa em psoríase FMABC

INTRODUÇÃO

A expressão qualidade de vida foi empregada, pela primeira vez, pelo presidente dos Estados Unidos da América do Norte, Lyndon Johnson em 1964 quando declarou “os objetivos não podem ser medidos através do balanço dos bancos. Eles só podem ser medidos através da qualidade de vida que proporcionam às pessoas.” O interesse em conceitos como padrão de vida e qualidade de vida foi utilizado por cientistas sociais, filósofos e políticos. A preocupação com o conceito qualidade de vida remete a um movimento das ciências humanas e biológicas cuja intenção é valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida.²

A qualidade de vida é definida pela Organização Mundial de Saúde como percepção individual de um completo bem estar físico, mental e social.

A medida da qualidade de vida pode ser utilizada, na prática clínica, para facilitar a comunicação entre médico e paciente, a fim de identificar e monitorizar as alterações e a resposta a diferentes tratamentos. Pode também ser utilizada para auditar ensaios clínicos,³ sendo esta avaliação acrescentada aos ensaios clínicos relacionados aos padrões de eficácia (modificação da doença pelo efeito da droga) e de segurança (reação adversa a drogas).

Na década de 50, a evolução das ciências da saúde criou a necessidade de avaliar e justificar as intervenções. Os recursos deveriam ser aplicados levando em consideração a ausência de riscos e a eficácia dos métodos, segundo os critérios toxicidade/eficácia.

As informações sobre o status funcional, o bem-estar e os aspectos psicológicos serão utilizadas por investigadores clínicos que avaliam novos tratamentos e novas tecnologias.⁴

Como Avaliar a Qualidade de Vida?

Os instrumentos utilizados para medir a qualidade de vida são baseados em questionários desenvolvidos por um centro especializado, que podem não

Tabela I: Aplicação das Medidas de Qualidade de Vida

Screening e monitorização das alterações psicossociais no cuidado do indivíduo
Alterações da saúde, em pesquisas populacionais
Resultados nos serviços de saúde ou avaliação clínica
Análises cost-utility

Fitzpatrick BMJ 1992(5)

ser válidos em outro contexto ou outra língua, assim, sua revalidação é necessária.

A tradução deve ser validada por uma forma reversa independente.

Os questionários desenvolvidos são de propriedade do autor (ou autores) e, normalmente, é necessária sua prévia autorização, com algumas exceções (por exemplo: WHOQOL*, desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde).

Embora o conceito de qualidade de vida seja subjetivo e as suas definições variem, o conteúdo dos vários instrumentos mostram alguma similaridade e avaliam várias dimensões.⁵

Tabela II: Dimensões da qualidade de vida

Função física - por exemplo: mobilidade, cuidados próprios
Função emocional - por exemplo: depressão, ansiedade
Função social - por exemplo: suporte social, contato social
Desempenho de papéis - por exemplo: trabalho, trabalho em casa
Dor
Outros sintomas - por exemplo: fadiga, cansaço, náusea

Fitzpatrick BMJ 1992⁵

Estes questionários podem avaliar, de forma genérica, os diferentes aspectos do estado de saúde (instrumentos genéricos).

Para identificar o comprometimento da qualidade de vida por uma determinada patologia (por exemplo: psoríase, câncer de mama, asma) ou intervenção (colocação de prótese de quadril), são desenvolvidos questionários específicos. Estes são mais sensíveis, mas restritos aos domínios relevantes, tais como: a doença, a população ou a função e, com isso, não avaliam o comprometimento da qualidade de vida como um todo.²

* WHOQOL (World Health Organization quality of life assessment)

Questionário para avaliação da Qualidade de Vida, desenvolvido pela OMS.

Qualidade de Vida em Dermatologia

Na Dermatologia, a qualidade de vida pode ser avaliada através dos instrumentos genéricos, específicos e instrumentos de condições específicas (uso restrito a uma determinada patologia onde somente a comparação entre grupos de pacientes com a mesma condição é possível).⁶

Questionários Genéricos:

SF36 (*SHORT Form Health Survey*) - Questionário genérico desenvolvido por pesquisadores sociais americanos que trabalham com pesquisas de seguro de saúde para uso em pesquisas epidemiológicas e clínicas.

É um instrumento multidimensional, composto por 36 itens, englobados em 8 escalas (capacidade funcional, os aspectos físicos, a dor, o estado geral da saúde, a vitalidade, os aspectos sociais, os aspectos emocionais e a saúde mental). Já validado para o português.

WHOQOL – Publicado, em 1998, pela OMS com a participação de 15 centros de saúde de diversas partes do mundo (grupo WHOQOL). Foram selecionadas 100 questões que englobam 6 domínios (físico, psicológico, nível de independência, relações

sociais, meio ambiente, aspectos espirituais\religião\crenças pessoais). Também existe uma versão menor (WHOQOL - BREF) com 26 questões, desenvolvida para pesquisas epidemiológicas e aplicação em ensaios clínicos. Já validado para o português.

Questionários Específicos:

DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) – Desenvolvido, em 1993, por Finlay, na Inglaterra, o questionário de autoavaliação e fácil preenchimento é composto de 10 questões que avaliam a percepção do paciente em relação à última semana. Foi validado para uso em pacientes acima de 16 anos de idade. São avaliados os sintomas, os sentimentos, as atividades diárias, o lazer, trabalho ou escola, as relações pessoais e os efeitos colaterais dos tratamentos. Cada item recebe uma pontuação de 0 a 3, que são somados no final. O total pode variar de 0 a 30. Quando maior o valor, maior o comprometimento da qualidade de vida. Um total maior do que 10 já é considerado importante nesta avaliação. Já validado para o português.⁷

Desde o seu desenvolvimento, houve um aumento progressivo do uso do DLQI em trabalhos epidemiológicos ou ensaios clínicos. Até o final de 2007, 271 artigos haviam sido publicados.⁸

Skindex - Foi desenvolvido para medir a qualidade de vida em diferentes populações e detectar mudanças ocorridas com o tempo. É composto por 61 itens, com 8 escalas (os efeitos cognitivos, os efeitos sociais, a depressão, o medo, o constrangimento, a raiva, o desconforto físico e as limitações físicas). Existem duas versões mais curtas- *Skindex-29* e *Skindex 16*.

Questionários Condição-Específica:

PDI (*Psoriasis Disability Index*) - desenvolvido por Finlay, em 1987, e validado em 1990, é um questionário específico para psoríase, de simples preenchimento, composto por 15 questões relacionadas à psoríase. Já validado para o português.⁹

Qual Questionário Utilizar?

A decisão sobre qual questionário depende se as razões são de natureza clínica, com finalidade de pesquisa, auditoria ou econômica.⁹ É preciso incluir a percepção do paciente quanto a sua doença, suas expectativas e o impacto da doença e do tratamento na sua vida.^{10,11}

Psoríase e Qualidade de Vida

Os estudos comparativos e as informações das organizações de pacientes demonstraram que pacientes com psoríase apresentam comprometimento físico e emocional comparável à doença cardíaca, câncer ou diabetes. Pacientes com psoríase apresentam um maior índice de suicídio, quadros depressivos e consumo de álcool do que a população geral.¹²

A classificação da psoríase como leve, moderada ou grave é baseada na gravidade das lesões cutâneas, avaliada pelo PASI (Índice da Gravidade da Psoríase por Área) e pelo BSA (Área de Superfície Corpórea), mas também deve levar em consideração o impacto da doença nas atividades diárias do paciente. Assim, foram desenvolvidos questionários para coletar informações pela perspectiva do próprio paciente.¹³

A doença pode ser percebida como estigmatizante pelo indivíduo que se sente envergonhado e rejeitado pelo outro.¹⁴ Pode apresentar impacto significativo nas relações sociais, na autoimagem e na autoestima, de forma bem diversa das doenças não dermatológicas.^{15,16}

O cuidado com a doença e o seu tratamento também representam dificuldades que podem prejudicar o lazer e as atividades de trabalho.¹⁷ Todo esse quadro leva a situações de stress recorrente, resultante de uma doença que pode comprometer as relações sociais e interferir com as funções diárias.^{16 17,18}

É importante considerar qual aspecto da qualidade de vida está comprometido nesses indivíduos, para decidir que forma de intervenção é necessária, além do tratamento clínico.¹⁹

O uso de questionários de qualidade de vida pode ajudar, uma vez que a avaliação do próprio paciente pode desempenhar um papel importante no sistema de saúde e nas decisões médicas a serem tomadas.^{20,21}

Nas duas últimas décadas, vários estudos demonstraram o impacto das doenças de pele na qualidade de vida dos pacientes. Finlay, em 1995 (9), avaliou o comprometimento da qualidade de vida em 369 pacientes, utilizando um questionário específico por ele desenvolvido para avaliação da psoríase - Psoriasis Disability Index. Em 1997, Fortune avaliou a contribuição das variáveis clínicas e o stress causado pela psoríase.

Para a avaliação da gravidade da psoríase foi proposta a “regra dos 10”. A psoríase é considerada grave quando a avaliação realizada pelo médico (área de superfície corpórea ou o PASI) ou a avaliação do ponto de vista do paciente (questionário DLQI) for igual ou superior a 10.²²

Um estudo demonstra que uma mudança de 5 pontos no DLQI se correlaciona com uma alteração clinicamente significativa na qualidade de vida.²³ Embora não exista correlação entre a avaliação objetiva (PASI) e a qualidade de vida, parece haver uma correlação entre uma melhora do PASI e uma melhora da qualidade de vida. Os tratamentos que levam a uma maior redução do PASI também estão associados a uma maior redução dos índices de qualidade de vida. Um DLQI com valor de 0 ou 1 tem sido proposto como meta de tratamento e indica que a qualidade de vida não é mais afetada pela psoríase.

Uma resposta de 50% do PASI e uma diminuição de 5 pontos do DLQI têm sido proposta como um objetivo mínimo de eficácia. Estes intervalos devem ser monitorizados em intervalos apropriados (por exemplo: a cada 8 semanas).^{24,25}

Num estudo realizado com 300 pacientes, em que foi aplicado o SF 36, o comprometimento físico e mental dos pacientes com psoríase é comparável ou excede àquele encontrado em outras doenças crô-

nicas, como: o câncer, a artrite, a hipertensão, a doença cardíaca, o diabetes e a depressão.^{26,27}

A medida da qualidade de vida também é parte importante na avaliação da eficácia dos diferentes

tratamentos da psoríase (em especial, nos estudos clínicos das medicações biológicas), em conjunto com as medidas objetivas da psoríase (PASI e BSA).^{28, 29, 30, 31, 32,33}

ANEXOS: Exemplos de Questionários que podem ser utilizados

Questionários de Qualidade de Vida

Questionário Genérico

Questionário SF 36 – versão brasileira

INSTRUÇÕES: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda a cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:		(circule uma)	
	Excelente		1
	Muito boa		2
	Boa		3
	Ruim		4
	Muito ruim		5
2. Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde, em geral, agora?		(circule uma)	
	Muito melhor agora do que há um ano		1
	Um pouco melhor agora do que há um ano		2
	Quase a mesma de um ano atrás		3
	Um pouco pior agora do que há um ano		4
	Muito pior agora do que há um ano		5
3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum.			
Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?			
	(circule um número em cada linha)		
ATIVIDADES	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como: correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como: mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola.	1	2	3

c) Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d) Subir vários lances de escada.	1	2	3
e) Subir um lance de escada.	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se.	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro.	1	2	3
h) Andar vários quarteirões.	1	2	3
i) Andar um quarteirão.	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se.	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a) A quantidade de tempo que você levava para fazer seu trabalho ou outras atividades diminuiu?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a) A quantidade de tempo que você dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades diminuiu?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado, como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, a vizinhos, a amigos ou em grupo?

(circule uma)

De forma nenhuma	1
Ligeiramente	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

(circule uma)

Nenhuma	1
Muito leve	2
Leve	3
Moderada	4
Grave	5
Muito grave	6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)?

(circule uma)

De maneira alguma	1
Um pouco	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente.

(circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte	Uma boa parte	Alguma parte	Uma pequena	
Nunca				do tempo	do tempo	parte do tempo
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)? (circule uma)

- Todo o tempo 1
- A maior parte do tempo 2
- Alguma parte do tempo 3
- Uma pequena parte do tempo 4
- Nenhuma parte do tempo 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você? (circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	Na maioria das vezes, verdadeiro	Não sei	Na maioria das vezes, falsa	Definitivamente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

Questionário Dermatológico Específico
DLQI-BRA
ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA

No. Hospital: _____ Data: _____
 Nome: _____ Endereço: _____
 Diagnóstico: _____ Escore DLQI: _____

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.

Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Na última semana, quanto sua pele interferiu nas suas compras ou nas suas atividades dentro e fora de casa?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

Na última semana, quanto sua pele influenciou na escolha das roupas que você vestiu?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?

Sim Não Não relevante

Caso sua resposta seja NÃO, na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?

Muito Um pouco Nada

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

Na última semana, quanto o seu tratamento para a pele foi um problema deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas por você.

Muito obrigado.

Questionário Específico para Avaliação da Psoríase
PDI - ÍNDICE DE INCAPACIDADE CAUSADA PELA PSORÍASE

Obrigado por sua ajuda ao responder este questionário.
Por favor, marque com um "X" a melhor resposta para cada pergunta.

Todas as perguntas referem-se às ÚLTIMAS 4 SEMANAS

ATIVIDADES DIÁRIAS:

Quanto a sua psoríase interferiu na realização de suas atividades dentro e fora de casa?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Com que frequência você vestiu diferentes tipos ou cores de roupas, por causa da sua psoríase?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Você teve que trocar de roupas ou lavá-las mais frequentemente do que faria?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Quanto a sua psoríase foi para você um problema no cabeleireiro ou barbeiro?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

A sua psoríase fez com que tomasse mais banhos do que de costume?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

ESCOLA OU TRABALHO (se aplicável):

Quanto a sua psoríase fez você perder dias de trabalho ou de aula, nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Quanto a sua psoríase o (a) impediu de realizar alguma atividade, no trabalho ou na escola nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado (a) mudar de emprego).

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

SE VOCÊ NÃO ESTÁ NA ESCOLA OU NÃO TRABALHA: PERGUNTAS ALTERNATIVAS

Quanto a sua psoríase fez com que deixasse de realizar suas atividades diárias normais, nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Quanto a sua psoríase mudou seu jeito de fazer as atividades de vida diária, nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado (a) a mudar de emprego).

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

RELACIONAMENTOS PESSOAIS:

Quanto a sua psoríase lhe causou dificuldades sexuais, nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Quanto a sua psoríase lhe causou algum problema com seu (sua) parceiro (a), amigos mais próximos ou parentes?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

LAZER:

Quanto a sua psoríase impediu você de sair socialmente ou de realizar qualquer outra atividade?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Quanto a sua psoríase dificulta a prática de algum esporte?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Quanto você não conseguiu usar, foi criticado ou impedido de usar banheiros públicos ou vestiários por causa de sua psoríase?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Quanto a sua psoríase fez com que fumasse ou bebesse (bebidas alcoólicas) mais do que de costume?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Até que ponto a sua psoríase ou o seu tratamento fez com que sua casa ficasse desorganizada ou bagunçada?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Por favor, cheque se você respondeu todas as questões.

REFERÊNCIAS

1. UPDIKE J. "From The Journal of a Leper," The New Yorker, July 19, 1976, p. 28.
2. CICONELLI R.M. FERRAZ M. B. SANTOS W. MEINÃO I. QUARESMA M.R. Tradução para a Língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF 36, Revi. Bras. Reumatol., v.39, p: 143-150, 1999.
3. CARR A. J., HIGGINSON I.,. Are quality of life measures patient centered? B.M.J., v.322, p: 1357-1360, 2001.
4. WARE J E, KOSINSKI MA, GANDEK, B; SF 36 Health Survey, 2002.
5. FITZPATRICK R, FLETCHER a, GORE S, JONES D. SPIEGELHALTER D. COX D. Quality of life measures in health care I. Aplications and issues in assessment BMJ 1992, 305:1074-1077.
6. WIEBE S, GUYATT G, WEAVER B, MATIJEVIC S, SIDWELL C. 2003 Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. J Clin Epidemiol 56:52-60.
7. MARTINS, GC, ARRUDA L, MUGNAINI A, Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 2004 set/out 79(5): 521-535.
8. BASRA M.K.A. FENECH R., GATT R.M. SALEK M.S. FINLAY A.Y. The Dermatology life quality index 1994-2007: the comprehensive review of validation data and clinical results BJD, 2008.
9. FINLAY A.Y., KELLY S.E. Psoriasis - an index of disability. Clin. Exp. Dermatol., v.12, p: 8-11, 1987.
10. MCHENRY PM., DOHERTY V.R. Psoriasis: na audit of patient's views on the disease and its treatment, Br. J. Dermatol., v.127, p: 13-17, 1992.
11. BADIA X., MASCARÓ J.M. LOZANO R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of DLQI, . Br. J. Dermatol., v.141, p: 698-702, 1999.
12. NALDI L, PELI, PARAZZINI F. Association of early stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case control study. Arch Dermatol 1999; 135:1479-1485.
13. ANDERSON R.T. RAJAGOPALAN R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. J am Acad Dermatol 1997; 37:41-50.
14. GINSBURG I.H. Psychological and Psychophysiological Aspects of Psoriasis. Dermatol. Clin., v.13, p: 793-804, 1996.
15. WAHL A HANESTAD B.R. WIKLUND I e al. Coping and quality of life in patients with psoriasis. Quali. Life res., v. 8, p: 427-33, 1999.
16. GUPTA M.A., GUPTA A.K. Age and gender differences in the Impact of psoriasis on quality of Life. Int. J. Dermatol., v.34, p: 700-703, 1995.
17. GUPTA M.A., GUPTA A.K. The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. Acta Derm. Venereol., v.75, p: 240-3, 1995.
18. RAPP S.R. FELDMAN S.R. EXUM M.L. e al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J. Am. Acad. Dermatol., v. 41, p. 401-7, 1999.
19. WAHL, A., LOGE J. H., WIKLUND I. HANESTAD B. R. The Burden of Psoriasis: A study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms, J. am. Acad. Dermatol., v.43 (5), p: 803-808, 2000.
20. ZACHARIAE R. ZACHARIAE, H. BLOMQVIST K. DAVIDSSON S. MOLIN L. MORK C. SIGURGEIRSSON B. Quality of Life in 6497 Nordic patients with psoriasis, Br. J. Dermatol., v.146, p:1006-1016, 2002.
21. RAPP S.R., COTTRELL C. A ., LEARY M.R. Social coping strategies associated with quality of life decrements among psoriasis patients, B.M.J, v. 145, p. 610-616, 2001.
22. FINLAY A.Y. Current severe psoriasis and the Rules of tens. 2005 British Journal of Dermatology 152, p: 861-867.
23. KHLIJI E COLS Clinical meaning of change in Dermatology os Life Index Scores. Br J. Dermatol, 2002 147 (suppl.62):50.
24. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3 guideliness on ystemic treatment of psoriasis vulgaris J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct; 23 Suppl 2:1-70. Erratum in: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Jan; 24(1):117-8.

25. BRONSARD V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, Aubin F, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2010; 24; 2, 17-22.
26. Alan Menter, MD, Chair,^a Alice Gottlieb, MD, PhD,^b Steven R. Feldman, MD, PhD,^c Abby S. Van Voorhees, MD,^d Craig L. Leonardi, MD,^e Kenneth B. Gordon, MD,^f Mark Lebwohl, MD, John Y. M. Koo, MD,^h Craig A. Elmets, MD,ⁱ Neil J. Korman, MD, PhD,^j Karl R. Beutner, MD, PhD,^k and Reva Bhushan, PhD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:826-50.
27. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, Schmitt J, Orawa H, Rzany B, Nast A. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Mar 9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04492.x. [Epub ahead of print].
28. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Mar; 158(3):549-57.
29. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, Misso K, Light K, Chalmers R, Sculpher M, Riemsma R. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006 Nov; 10(46):1-233.
30. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, Misso K, Light K, Chalmers R, Sculpher M, Riemsma R. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006 Nov; 10(46):1-233.
31. Reich K, Griffiths CE. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res*. 2008 Nov; 300(10): 537-44

CAPÍTULO 3

Artrite psoriásica e comorbidades

Artur Antonio Duarte¹

Jackson Machado-Pinto²

Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira³

Ivonise Follador⁴

¹ Prof. Titular de Dermatologia da Fac. Medicina de Santo Amaro - SP.

² Chefe da Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Especialista e Mestre em Dermatologia, Doutor em Medicina.

³ Médica Dermatologista do C-HUPES. Doutora em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina (FAMEB) da UFBA.

⁴ Médica Dermatologista do C-HUPES. Doutora em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina (FAMEB) da UFBA.

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, imunomediada, de base genética, manifestada principalmente na pele, embora tenha efeitos patológicos sistêmicos. O considerável impacto psicológico pode ser observado na redução da qualidade de vida e da produtividade dos portadores. As formas mais graves têm sido epidemiologicamente associadas a certas doenças que, embora com órgãos-alvos distintos, guardam semelhança de fatores patogênicos. Classicamente, as doenças relacionadas com psoríase são: a artrite psoriásica, a doença de Crohn, a uveíte e os distúrbios psiquiátrico-psicossociais. Nos últimos anos, a síndrome metabólica, como um todo, e seus componentes isolados têm sido associados à psoríase.^{1,2,3,4} Gelfand et al (2007) foram os primeiros estudiosos a considerar a psoríase como um fator independente de agravamento do risco cardiovascular. Estudos recentes evidenciaram ainda maior prevalência de doença gordurosa não alcoólica do fígado (NAFLD), de doença celíaca^{5,6,7} e de disfunção

erétil, secundária à aterosclerose pélvica incipiente, que, inclusive, é preditora de doença cardiovascular futura.⁸ Dados epidemiológicos preliminares sugerem que o tratamento adequado da psoríase poderia reduzir o risco de incidência dessas comorbidades.

De forma simplificada, podemos classificar as comorbidades associadas à psoríase em clássicas, emergentes, relacionadas ao estilo de vida e aos tratamentos da doença (Tabela 1).

Comorbidades Clássicas Artrite Psoriásica

Na psoríase, o acometimento articular é frequente, ocorrendo entre 6 a 40% dos pacientes. Atualmente, com maior atenção ao diagnóstico precoce e aos estudos populacionais mais abrangentes, é mais provável que esta prevalência seja mais próxima do limite superior desta variação.⁹

A artrite psoriásica, classificada como uma das variantes das espondiloartropatias, é uma das graves

Tabela 1: Comorbidades associadas à psoríase.

Clássicas	Artrite psoriásica (Aps) Doença Inflamatória Intestinal crônica (DIC) Distúrbios psicológicos e psiquiátricos (DPP) Uveíte
Emergentes	Síndrome metabólica (SM) e/ou um dos seus componentes Doenças cardiovasculares Doença gordurosa do fígado não alcoólica (NAFLD) Aterosclerose
Relacionadas ao estilo de vida	Tabagismo Alcoolismo Ansiedade
Relacionadas ao tratamento	Dislipidemias (Acitretina) Nefrotoxicidade (Ciclosporina) Hipertensão (Ciclosporina) Hepatotoxicidade (Metotrexato, leflunomida, acitretina) Câncer de pele (PUVA)

complicações da doença psoriásica, tem curso crônico e pode levar à incapacidade graças ao progressivo dano articular, processo este que se inicia nas inserções dos tendões - as entesites - culminando com a entesopatia típica a qual progride para lesar a articulação de maneira deformante e incapacitante. Os mecanismos fisiopatogênicos pelos quais desencadeiam a inflamação são idênticos aos do acometimento cutâneo e, provavelmente, as variações genéticas de cada indivíduo são determinantes no acometimento articular ou não.^{9,10}

Em até 85% dos pacientes, as lesões cutâneas precedem os sinais e sintomas do acometimento articular; em aproximadamente 10%, o acometimento cutâneo e o articular são concomitantes e iniciais e, em torno de 15%, os sinais e sintomas articulares são as primeiras manifestações da doença.^{10,11}

O envolvimento das articulações não está relacionado à maior ou menor gravidade da doença cutânea, mas pode relacionar-se com a presença de acometimento ungueal, assim como a presença de dactilite e entesite, que são manifestações precoces inequívocas de dano articular.¹⁰

A artrite psoriásica é de difícil diagnóstico, principalmente nas formas leves e nas fases iniciais, porém o diagnóstico precoce é imprescindível para a prevenção do dano articular. Classicamente, consideram-se cinco tipos acometimento da artrite psoriásica: 1 - Poliartrite simétrica, que ocorre em 50% dos casos, e é muito semelhante à artrite reumatoide.

2 - Mono e ou oligoartrite assimétrica ocorrendo em 35% das vezes.

3 - Interfalangeana distal (DIP) que ocorre em 5% dos casos.

4 - Forma axial, quando ocorre a espondilite e ou a sacroilite, que acomete 5% dos pacientes.

5 - Forma mutilante, mais grave e por sorte mais rara, ocorrendo em menos de 5% dos pacientes.

Mais recentemente, foram propostas apenas 2 formas de classificação da artrite psoriásica:

1- Forma oligoarticular, tipo periférica isolada, onde menos de 4 articulações estão acometidas, ou

poliarticular quando ocorre em mais de 5 articulações.

2 - Doença axial com ou sem artrite periférica.^{11,12,13,14}

Os sintomas predominantes são: dores articulares persistentes tanto nas articulações distais como axial, inclusive em repouso, presença de dores nos pontos de inserção dos tendões (entesites) e inflamação das partes moles nas articulações distais (dactilite).^{11,12}

Abaixo, o quadro comparativo dos principais sinais e sintomas comparados com a artrite reumatoide:¹⁵

Em relação aos exames radiológicos para o diagnóstico, exceto nas formas avançadas, são inconclusivos. As alterações mais sugestivas estão: a presença de osteólise crescente, a deformidade óssea "tipo lápis na xícara" (que é muito sugestivo), a anquilose, a formação de esporões, as proliferações ósseas ao redor de erosões paramarginais. As alterações sugestivas de entesites são mais bem visualizadas pela ressonância magnética e pelo ultrassom.^{15,16}

Dentre diferentes critérios para o diagnóstico, o idealizado pelo grupo CASPAR é o mais utilizado. Dentro deste critério, o diagnóstico deve ser considerado se o paciente apresentar a entesite ou a artrite ou a lombalgia associada a, pelo menos, 3 dos seguintes critérios ou somar 3 pontos:

1. Lesão de psoríase atual (2 pontos);
2. História familiar de psoríase (1 ponto);
3. Lesão ungueal de psoríase (1 ponto);
4. Dactilite atual ou progressiva diagnosticada

	Artrite psoriásica	Artrite reumatoide
Lesão distal e unhas	comum	incomum
Dor lombar	comum	incomum
Lesão de pele	comum e típico	raro e atípico
Dactilite e entesite	comum	incomum
Dor em repouso	comum	incomum
Simetria	comum	incomum

por um reumatologista (1 ponto);

5. Fator reumatoide negativo (1 ponto);

6. Alteração óssea justa articular (não osteofitose) ao RX (1 ponto).

Assim, pode-se notar a importância dos sinais dermatológicos para o diagnóstico da artrite psoriásica – onde, dos 6 critérios listados, 4 se referem ao comprometimento dermatológico. O critério “CAS-PAR” tem uma sensibilidade de 91,4% e especificidade de 98,7% para o diagnóstico.

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, a fim de evitar os danos articulares definitivos, a ser instituído conjuntamente com o reumatologista. Além dos anti-inflamatórios não hormonais (sedativos da dor), são necessários um ou mais medicamentos efetivos para a prevenção dos danos articulares, tais quais: os DMARDs (o metotrexato, a ciclosporina, a leflunomida, a sulfasalazina), além dos imunobiológicos, como o etanercepte, o infliximabe ou o adalimumabe dentre outros possíveis. Abaixo, um quadro resumo do tratamento.^{16,17, 18,19}

AINEs (anti-inflamatórios não hormonais); DMARDs (drogas antirreumáticas, modificadoras da doença).

A artrite psoriásica pode ainda ser considerada um desafio diagnóstico, sendo, muitas vezes, diagnosticada erroneamente, principalmente na ausência de lesões cutâneas. Apesar dos grandes avanços para um diagnóstico precoce, é ainda uma condição, sub-reconhecida e subtratada. Porém, com o reconhecimento dos sinais iniciais e ou preditores da possibilidade futura de artrite, o dermatologista pode ser peça-chave no reconhecimento precoce da artrite, e, conseqüentemente, decidir junto com reumatologis-

ta o melhor tratamento e prevenir as lesões deformantes e incapacitantes.

1. Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Os pacientes com doença de Crohn (DC) têm sete vezes maior chance de desenvolver psoríase e os pacientes com psoríase têm um risco 2,9 vezes maior de desenvolverem DC, quando comparados com a população geral.^{2,20,21} Binus et al. (2012) que os pacientes com psoríase e DII concomitante têm uma taxa maior de comorbidades (como artrite soronegativa, tireoidite, diabetes e linfoma) que os pacientes com psoríase apenas, o que poderia ser explicado pelas vias inflamatórias comuns e pela genética. Embora a suscetibilidade individual à psoríase, à doença de Crohn e à retocolite ulcerativa tenha sido localizada em regiões próximas entre si no cromossomo, vários outros loci genéticos são também encontrados, em cada uma destas condições, e, em estudo recente, foram identificados sete loci de suscetibilidade compartilhados pela psoríase e DC.^{22,23}

Distúrbios Psicológicos e Psiquiátricos (DPP)

O impacto físico, emocional e social da psoríase, na qualidade de vida, é similar ou até pior do que o observado nos portadores de doença cardíaca isquêmica, câncer, artrite e diabetes.^{24,25} A psoríase está associada a uma baixa autoestima e distúrbios do humor; tendo prevalência de ansiedade e depressão, de 30% e 60%, respectivamente, entre os indivíduos acometidos. Cerca de 10% dos pacientes com psoríase considera a possibilidade de suicídio.^{26,27,28} Dados mais recentes revelam que a depressão e a ansiedade

	Artrite periférica	pele e unhas	axial	dactilite	entesite
AINEs	X	X			
Esteroides intralesional	X				
Fisioterapia				X	
DMARDs	X	X	X		
Anti TNFs	X	X	X	X	X

são encontradas, principalmente, em mulheres com problemas familiares causando grande impacto na qualidade de vida dela. O controle da psoríase também pode afetar o curso da depressão. Um estudo demonstrou que os pacientes com psoríase, tratados com etanercepte com sucesso apresentaram diminuição considerável da gravidade/frequência dos episódios depressivos.²⁹ Os quadros de depressão podem guardar semelhança direta com os mecanismos fisiopatológicos da psoríase, embora estejam mais relacionados aos distúrbios comportamentais de reclusão, impostos pelas lesões cutâneas, que favorecem o alcoolismo, o tabagismo e, por conseguinte, levam, indiretamente, ao sedentarismo.

Deve-se ressaltar que o impacto psicológico e emocional nem sempre está relacionado à extensão/gravidade da doença cutânea. No entanto, o tratamento da psoríase pode diminuir a depressão. Assim, é fundamental que os aspectos psicossociais sejam sempre levados em conta, quando da avaliação das opções terapêuticas.

Uveíte

Embora haja a associação de psoríase (principalmente, a artropática e a psoríase pustulosa) com doença inflamatória intraocular, especialmente, a uveíte, poucos estudos avaliaram as patologias oftalmológicas que acompanham a psoríase vulgar. Em estudo realizado na Bahia, em 2012, as anormalidades oculares foram detectadas em 43/50 pacientes com psoríase, sendo a mais frequente a disfunção da glândula de Meibom (DGM), presente em 37 (74%). Estes dados, certamente, são os primeiros e únicos registros da prevalência de oftalmopatias, em psoriásicos no Brasil. A frequência da DGM encontrada está muito acima dos registros na população geral (3,5%), sugerindo maior predisposição nos que tem psoríase.³⁰

Comorbidades Emergentes

A síndrome metabólica (SM) engloba um grupo de fatores de risco, incluindo a obesidade, a dislipidemia, a hipertensão e a resistência insulínica.

Estudo de base populacional realizado no Reino Unido confirma a associação entre psoríase e SM e, quanto maior a gravidade da psoríase, mais forte se mostra essa associação. Além disso, as associações com obesidade, hipertrigliceridemia e hiperglicemia aumentam também com a gravidade da psoríase, independente dos outros componentes da SM. A presença de SM é um preditor forte para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV). Os pacientes com psoríase grave têm maior risco de mortalidade CV, independente dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais.^{31,32}

A resposta inflamatória crônica com produção de citocinas Th1 e Th17 na psoríase promove inflamação sistêmica. As citocinas pró-inflamatórias como a IL6 e TNF α podem estimular o eixo hipotalâmico-hipofisário, reconhecidamente associado com a obesidade central, a hipertensão e a resistência à insulina; desse modo, a psoríase pode potencializar e agravar a obesidade, o diabetes, a trombose e a aterosclerose. Assim como essas mesmas condições, com produção de moléculas inflamatórias, tais como: IL6, TNF α , inibidor de ativação do plasminogênio (PAI-1) e alguns hormônios (leptina, resistina), promovem estado pró-inflamatório crônico, contribuindo para o surgimento e/ou agravamento da psoríase. Os níveis de PAI-1, a proteína antifibrinolítica produzida no fígado e a gordura visceral estão relacionados com DCV (33). Esses achados sugerem que a obesidade poderia potencializar as vias inflamatórias, mediadas por TNF α e IL6, vistas na psoríase, levando adicionalmente à diminuição da regulação glicêmica, à dislipidemia, à disfunção endotelial e à hipertensão, com conseqüente aumento do risco cardiovascular, pela inflamação psoriática. Os pacientes com duração de psoríase maior que oito anos apresentam prevalência maior de doença coronariana. A psoríase é também fator de risco para DCV, em mulheres com doença de longa duração e com artrite concomitante.^{34,35} A ligação entre a psoríase e as suas comorbidades é o estado de inflamação crônica, comum a estas patologias. Mesmo após o ajust-

te para fatores de risco de doença cardíaca, tais como: o fumo, o diabetes, a obesidade, a hipertensão e a hiperlipidemia, a probabilidade de infarto agudo do miocárdio é maior nos pacientes com psoríase do que na população geral, com o risco relativo sendo especialmente mais elevado em pacientes mais jovens e com psoríase mais grave.⁴ As evidências, cada vez mais, sugerem haver relação entre a psoríase e suas comorbidades, com maior morbimortalidade e hospitalização dos pacientes afetados, indicando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no manejo dos pacientes. A obesidade e a produção de citocinas pró-inflamatórias associam-se com as formas clínicas e a gravidade da psoríase. Ainda que haja especulações sobre o real envolvimento da obesidade na fisiopatogenia da psoríase, há demonstração de que os hormônios, como a leptina e a pró-ópio melanocortina (POMC), estão ligados diretamente aos mecanismos patogênicos da obesidade. Os genes da leptina e da POMC são considerados dois dos mais importantes³⁶ no depósito irregular de gordura e o desenvolvimento de resistência periférica à insulina. Além disso, eles têm efeito pró-inflamatório e se associam aos linfócitos T, com marcadores inflamatórios permanentes, assim como a proteína C, IL6, IL2, TNF α , dentre outros.

Nesse sentido, a obesidade poderia participar no desencadeamento da psoríase, baseado no estado pró-inflamatório crônico que evoca, ou poderia ser consequência da psoríase, decorrente das disfunções metabólicas somadas ao prejuízo na qualidade de vida e aos hábitos alimentares do portador dessa doença.³⁷ O estudo NURSES Health II, com dados prospectivos de 78.626 mulheres, acompanhadas durante 14 anos, aponta como fatores de risco - importantes para o desenvolvimento da psoríase - a obesidade e o ganho ponderal. A análise multivariada mostrou que o risco relativo seria maior naquelas mulheres com índice de massa corporal (IMC) mais elevados (38). Um IMC maior que 30kg/m² define a obesidade, e entre 25 e 30Kg/m², o sobrepeso. Estudo desenvolvido no ambulatório de psoríase da

Universidade Federal da Bahia demonstrou, do mesmo modo que diversos outros lugares no mundo, a associação entre obesidade e psoríase. Neste estudo, o excesso de peso avaliado pelo IMC, circunferência abdominal (CA), e índice cintura-quadril (ICQ) foi fortemente associado às formas graves de psoríase, artropatia e envolvimento facial. A obesidade foi correlacionada positivamente ao PASI. As correlações entre os valores de PASI e as medidas antropométricas (CA, ICQ e IMC) foram altamente significativas ($p=0,001$, $p=0,007$ e $p=0,010$; respectivamente)³⁹ Alguns estudos indicam que a perda de peso pode melhorar ou levar à remissão da psoríase. No entanto, a perda de peso por si só pode não ser suficiente para controlar a doença.^{40,41,42} Muitos aspectos da associação entre psoríase e obesidade, como o impacto da obesidade na resposta ao tratamento da psoríase e o impacto de drogas antipsoriáticas na síndrome metabólica, ainda precisam ser mais bem elucidados através de estudos prospectivos longitudinais.

Comorbidades relacionadas ao estilo de vida e aos tratamentos

Os portadores de psoríase apresentam maior frequência de tabagismo e etilismo, o que também contribui para uma elevação do risco de doença cardiovascular. O risco de desencadeamento da psoríase é 70% maior em tabagistas, quando comparados aos não fumantes. O tabagismo é associado, principalmente, às formas pustulosas de psoríase.^{43,44,45,46,47,48} A prevalência de psoríase encontra-se aumentada entre os pacientes que abusam do consumo de álcool e nestes está relacionada ao maior risco de esteatose alcoólica, menor resposta aos tratamentos, além de depressão e ansiedade. Estudos relacionam o alcoolismo com o agravamento da psoríase.⁴⁹ O efeito do tabagismo seria anulado somente após vinte anos de abstinência e é maior para fumantes correntes do que em ex-tabagistas.⁵⁰

Há um aumento aparente no risco de doenças neoplásicas em pacientes com psoríase, embora os

dados da literatura não sejam muito consistentes por causa das diversas limitações metodológicas.⁵¹ Alguns estudos relatam risco maior de desenvolvimento de doenças mieloproliferativas. Um estudo com mais de 2.700 pacientes com psoríase e acompanhados por mais de quatro anos mostrou um aumento de quase três vezes no risco relativo de desenvolver qualquer tipo de linfoma, quando comparado com o grupo controle, após o reajuste para sexo e idade. Estudo de incidência e de base populacional demonstrou que os pacientes com psoríase apresentam risco maior de desenvolvimento de câncer do sistema linfoproliferativo e pancreático que a população geral. Além disso, os pacientes com doença de longa duração parecem ter risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de colón, bexiga e rim. Esse risco aumentado pode advir dos mecanismos imunológicos, envolvidos na patogênese da psoríase.^{52,53} Alguns estudos não demonstraram que o risco de surgimento de câncer de pele (melanoma ou não melanoma) venha a ser maior que ao encontrado na população geral. Contudo, há subpopulações, com risco definitivamente aumentado de câncer cutâneo, como por exemplo: indivíduos brancos que receberam mais de 250 sessões de PUVA. Estes apresentaram risco quatorze vezes maior de carcinoma espinocelular do que pacientes que receberam menor número de sessões. Os tratamentos como PUVA, o metotrexato (em altas doses) e a ciclosporina também podem estar associados à carcinogênese.^{54,55}

Antes da decisão entre as terapêuticas sistêmicas, é importante realizar um checklist para a detecção de comorbidades, os hábitos de vida (tabagismo e alcoolismo, por exemplo); o exame clínico (peso, altura, IMC, TA), o exame oftalmológico em pacientes maiores de 40-50 anos, a avaliação da gravidade da psoríase (BSA/PASI, DLQI) e os exames laboratoriais (glicemia, lipidograma, perfil hepático e função renal); além de estimular hábitos de vida saudáveis. Lembrar que condições associadas à obesidade, como NAFLD, são contraindicações relativas ao uso de metotrexato; que os imunobiológicos de dose fixa apresentam redução do efeito em pacientes com excesso de peso; que a presença de hipertensão dificulta o manejo da ciclosporina e que a dislipidemia, por vezes, impossibilita o tratamento com acitretina ou com ciclosporina.⁵¹ Como o estresse emocional é fator desencadeante e exacerbador da psoríase, são recomendadas atividades como: a Yoga, a meditação e os exercícios relaxantes, além da individualização dos tratamentos medicamentosos nesses pacientes, a fim de controlar, por longo prazo, sua patologia e melhorar a qualidade de vida.^{51,56}

Conclusão: A psoríase deve ser considerada uma doença sistêmica, e, portanto, a abordagem deverá ser multidisciplinar, com a identificação de fatores de risco CV e as doenças metabólicas; e, sendo a pele, o órgão alvo principal da doença, o dermatologista tem importância fundamental na identificação das possíveis condições mórbidas, adaptando a melhor terapêutica, em associação com os demais especialistas. □

REFERÊNCIAS

1. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 32, 982-986.
2. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25(6):529-34.
3. Naldi L, Mercury SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatologic Therapy.* 2010; 23, 114-118.
4. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Archives of Dermatology.* 2007; 143(12):1493-99.
5. Birkenfeld S, Dreijer J, Weitzman D, Cohen AD. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009 Dec; 161(6):1331-4.
6. Gisoni P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009 51(4):758-64.
7. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, D'Agostino M, Gabrieli ML, Vero V, Biolato M, Pompili M, Gasbarrini G, Rapaccini G, Amerio P, De Simone C, Grieco A. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):778-86.
8. Goulding JM, Price CL, Defty CL, Hulangamuwa CS, Bader E, Ahmed I. Erectile dysfunction in patients with psoriasis: increased prevalence, an unmet need, and a chance to intervene. *Br J Dermatol.* 2011; 164(1):103-9.
9. Biondi OC, Scarpa R, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthri. Dermatological and rheumatological cooperative clinical report. *Acta Derm Venereol. (Stockh)* 1989;146:69-71.
10. Cantini F et al. *Int J Rheumatic Diseases* 2010;13:300-317
11. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005; 141:1537-41.
12. Gladman DD, et al. Psoriatic arthritis (PSA) in an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.
13. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:851-64.
14. Griffiths CEM, Barker JWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370:263-71.
15. Mease P. Psoriatic arthritis. *Bulletin NYU Hosp Joint Diseases* 2010;68:191-8
16. National Psoriasis Foundation. Benchmark survey on psoriasis and psoriatic arthritis. [cited 2003 Aug 9]. Available from: http://www.psoriasis.org/news/2001/200104_npfsurvey.phd.
17. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet.* 1997; 6:1349-56.
18. Taylor W et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665-73.
19. Williamson L et al. Extended report: nail diseases in psoriatic arthritis - clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:790-4.
20. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159 Suppl 2:2-9.
21. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(5):644-50.
22. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 2012 6;90(4):636-47.
23. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:401-7
24. Tejada C dos S, Mendoza-Sassi RA, Almeida HL Jr, Figueiredo PN, Tejada VF. Impact on the quality of life of dermatological patients in southern Brazil. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(6):1113-21.
25. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001;137:280-4.
26. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, et al. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology.* 2006; 212:123-7.
27. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:846-50.
28. Campolmi E, Zanieri F, Santosuosso U, D'Erme AM, Betti S, Lotti T, Cossidente A. The importance of stressful family events in psoriatic patients: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(10):1236-9.
29. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet.* 2006;367:29-35.
30. Paim de Oliveira, MF, Rocha, BO.; Boeira, VL; Fraga, N A, Follador, I, Rêgo, V.R.. Chagas Oliveira, R.D. Ophthalmic manifestations in psoriatic patients in a Brazilian referral center. In: 3rd World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012, 2012, Stockholm. Abstracts of the 3rd World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2012. New York - USA: Springer Healthcare, 2012. v. 2. p. S24-S25.

31. Langan S, Nicole M, Seminara, Daniel B, Shin, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(3): 556–562.
32. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010; 31(8):1000-6.
33. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof P, Stähle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(7):1785–96.
34. Armstrong AW, Harskamp CT, Ledo L, Rogers JH, Armstrong EJ. Coronary artery disease in patients with psoriasis referred for coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2012; 110(7):976–80.
35. Li WQ, Han JL, Manson JE, Rimm EB, Rexrode KM, Curhan GC, Qureshi AA. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2012; 166(4):811–8.
36. Cohen AD, Gilutz H, Henken Y. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87:506–9.
37. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157: 68–73.
38. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: nurses' health study II. *Arch Intern Med.* 2007;167:1670–5.
39. Duarte GV, Oliveira MD, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavalheiro CM, Nonato W, Carvalho EM. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2012, in press.
40. De Menezes Ettinger JE, Azaro E, de Souza CA, dos Santos Filho PV, Mello CA, Neves M Jr, de Amaral PC, Fahel E. Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes Surg.* 2006;16(1):94–7.
41. Farias MM, Achurra P, Boza C, Vega A, de la Cruz C. Psoriasis following bariatric surgery: clinical evolution and impact on quality of life on 10 patients. *Obes Surg.* 2012;22(6):877–80.
42. Del Giglio M, Gisondi P, Tessari G, Girolomoni G. Weight reduction alone may not be sufficient to maintain disease remission in obese patients with psoriasis: a randomized, investigator-blinded study. *Dermatology.* 2012;224 (1):31–7.
43. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:107
44. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, et al. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ.* 1990; 300:780–3.
45. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135: 1490–3.
46. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005; 125:61–7.
47. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, Pasquini P, Abeni D. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Archives of Dermatology* 2005; 141(12): 1580–4.
48. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive Body Weight and Smoking Associates with a High Risk of Onset of Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89: 492–497.
49. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: A prospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1993; 28: 730–2.
50. Duarte G, Follador I, Cavalheiro C, Silva T, Oliveira M. Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(3):355–60.
51. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients.
52. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, et al. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol.* 2003;139:1425–9.
53. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, et al. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137:778–83.
54. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis: photochemotherapy follow-up study. *Cancer.* 1994;73:2759–64
55. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): A metaanalysis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1582–5.
56. Kabbur H, Basavaraj, Mysore Ashok Navya, Ramesh Rashmi. Stress and quality of life in psoriasis: an update. *International Journal of Dermatology* 2011, 50, 783–792.

CAPÍTULO 4

Tratamento tópico

Gladys Aires Martins¹

Aiçar Chaul²

Heitor de Sá Gonçalves³

Andréa Machado Coelho Ramos⁴

¹ Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia Mestre em Dermatologia pela UFMG Coordenadora do ambulatório de psoríase do Hospital Universitário de Brasília - UnB

² Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia Professor Adjunto IV e Chefe da Disciplina de Dermatologia do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade de Goiás Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de Goiás

³ Especialista em Dermatologia pela SBD e AMB. Doutor em Farmacologia pela UFC. Diretor Geral do Centro de Dermatologia Dona Libânia/Fortaleza-CE. Professor associado de Dermatologia da Universidade Estadual do Ceará

⁴ Especialista em dermatologia pela SBD e AMB. Mestre em dermatologia pela UFMG. Coordenadora do ambulatório de fototerapia e imunobiológicos do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG

INTRODUÇÃO

O tratamento tópico - administração de medicamento diretamente sobre a lesão cutânea - permite minimizar os possíveis efeitos colaterais do tratamento em outros órgãos e na pele não lesada.

Nas formas leves de psoríase, a terapêutica tópica, seja em monoterapia, seja combinada, costuma ser suficiente para o controle das lesões. Nas formas moderadas a graves, o tratamento local, quando associado à fototerapia e/ou à terapia sistêmica, propicia mais conforto ao paciente e acelera a melhora.^{1,2,3} Tópicos ceratolíticos, emolientes ou umectantes deverão ser sempre incluídos em qualquer programa terapêutico, quer como coadjuvante, quer em alternância, com os produtos ativos e nas fases assintomáticas.^{4,5}

Na tabela I estão relacionados os tipos de medicamentos tópicos disponíveis no Brasil e na tabela II os coadjuvantes tópicos.

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

A atividade dos corticosteroides na pele se expressa por suas ações anti-inflamatória, antiproliferativa (antimitótica), imunossupressora, vasoconstritora e antipruriginosa.^{6,7,8,9,10}

A maioria dos ensaios clínicos com corticosteroides tópicos em psoríase tem utilizado o propionato de clobetasol a 0,05% e o dipropionato de betametasona 0,05 % com eficácia comprovada.^{11,12}

A utilização dos corticosteroides não deve ultrapassar duas a três semanas para os de alta potência, quatro semanas para os de média potência e três meses para os de baixa potência. Quando o paciente vai usar pela primeira vez o medicamento, o FDA recomenda limitar o uso do corticosteroide de muito alta potência a duas semanas. Após a melhora clínica, deve-se tentar a substituição por corticosteroides de menor potência, explicitando no receituário o tempo adequado de uso.¹³ Em psoríase, as respostas aos corticosteroides tópicos variam conforme a forma clínica: resposta alta na psoríase invertida; resposta moderada na psoríase do corpo; respostas discretas na psoríase palmoplantar e na psoríase ungueal. Corticosteroide intralesional pode ser utilizado em lesões localizadas e persistentes, tendo-se maior cuidado com os efeitos colaterais e rebote.^{12,13,14} O mais usado é o acetônio de triancinolona, diluído na concentração de 3 a 5 mg/ml, aplicado intralesional a cada 20 - 30 dias. (Tabela III)

Na psoríase do couro cabeludo, a utilização de xampu contendo propionato de clobetasol a 0,05%, tem demonstrado eficácia e segurança. Um estudo randomizado comparou a apresentação em xampu, aplicado por 15 minutos diariamente por quatro semanas, com formulação em gel a 0,05%, demonstrando que o produto não provocou atrofia cutânea,

Tabela I: Terapêutica tópica da psoríase: drogas ativas

Drogas ativas	Formas de apresentação
CORTICOSTEROIDES	Pomada, creme, gel, loção cremosa, loção capilar, fita oclusiva, injeção intralesional, xampu de curto contato
ANÁLOGOS DA VITAMINA D (calcipotriol)	Pomada
COALTAR e LCD	Xampu, loção capilar, formulações magistrais
ANTRALINA	Formulações magistrais
IMUNOMODULADORES (tacrolimus, pimecrolimus)	Pomada e creme

Tabela II: Terapêutica tópica da psoríase: coadjuvantes

Ceratolíticos / hidratantes:

- ácido salicílico 3 a 6% em vaselina, "cold cream", loção capilar.
- ureia 5 a 20% em creme, pomada loção.
- lactato de amônia 12% em loção e creme
- ceramidas em creme ou loção

Outros:

- águas termais - óleo mineral

alterações oculares, nem a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário (EHH), enquanto que a formulação em gel causou atrofia e supressão do EHH, em dois pacientes (16%).¹⁵

Os efeitos colaterais dos corticosteroides tópicos dependem de muitos outros fatores, além da potência do produto utilizado, como a localização anatômica em que vai ser aplicado, a idade do

paciente e as variações individuais na susceptibilidade, as quais são imprevisíveis.^{11,13,14} No entanto, quando as normas de utilização são obedecidas, a possibilidade de reações adversas é pequena. Podem ocorrer: a atrofia cutânea epidérmica e dérmica, o branqueamento da pele, a hipertricose, o eritema, as telangiectasias, as púrpuras, a dermatite perioral, as erupções acneiformes, as infecções bacterianas, virais e fúngicas, a dermatite de contato, a catarata e o glaucoma.⁷ Podem ocorrer efeitos sistêmicos pela absorção percutânea (síndrome de Cushing, supressão do EHH, atraso no crescimento, osteoporose, diminuição do cortisol plasmático, aumento da glicemia e da pressão arterial).^{6,9,11} Outros efeitos adversos são: a transformação de psoríase em placas para psoríase pustulosa e taquifilaxia.^{7,8,12}

Os corticosteroides tópicos podem ser usados na gestação e em crianças, porém, com mais restrições, evitando-se aplicar em grandes extensões da pele e por tempo prolongado.^{8,10}

Tabela III: Corticosteróides tópicos na psoríase

Substância	Drogas Principais	Uso	Apresentação	Eficácia	Cuidados
Corticosteroides potência muito alta	Propionato de clobetasol 0,05%	1 x dia	Pomada Creme Loção) Xampu (15'	Alta/ Moderada	Efeitos colaterais com o uso prolongado Taquifilaxia
Corticosteroides potência alta	Dipropionato de betametasona 0,05%	1 x dia	Pomada Creme Loção	Moderada / Leve	Efeitos colaterais com o uso prolongado Taquifilaxia
Corticosteroides potência média	Furoato de mometasona 0,1%	1 x dia	Pomada Creme	Moderada / Leve	Efeitos colaterais com o uso prolongado Taquifilaxia
Corticosteroides potência baixa	Acetato de hidrocortisona 1%	2 x dia	Pomada Creme Loção	Leve / Mínima	Efeitos colaterais com o uso muito prolongado
Corticosteroides intralesionais	Acetonido de triamcinolona	Lesões localizadas persistentes 3 a 5mg/ml	Frascos 2ml (40mg)	Alta / Moderada	Atrofia Efeitos sistêmicos

Tabela IV: Imunomoduladores de uso tópico

Substância	Drogas Principais	Uso	Apresentação	Eficácia	Cuidados
Imunomoduladores	Pimecrolimo	2 x dia	Creme 1%	Fraca	Indicado na face, dobras e semimucosas. Opcional, em crianças acima de 2 anos.
	Tacrolimo	2 x dia	Pomada 0,03% e 0,1%	Fraca	Indicado na face, dobras e semimucosas. Opcional, em crianças acima de 2 anos.

Esquemas de 1a linha para psoríase em placas

1ª opção

Calcipotriol e dipropionato de betametasona, na mesma formulação, 1 vez ao dia: 4 a 8 semanas, podendo manter ou interromper e reutilizar com segurança, por períodos de até 52 semanas.

2ª opção

1º mês: Corticosteroide de média potência, pela manhã e – Calcipotriol, à noite;

2º mês: - Calcipotriol, 2 vezes ao dia, de 2ª à 6ª e corticosteroide, 2 vezes ao dia, aos sábados e domingos;

3º mês: - Calcipotriol, 1 ou 2 vezes ao dia, por tempo indefinido.

ANÁLOGOS DA VITAMINA D

As propriedades da vitamina D sobre a pele incluem estímulo à diferenciação dos queratinócitos, inibição da proliferação epidérmica e a modificação da resposta imune pela ligação aos receptores da vitamina D 4,17.18. O calcipotriol pomada 50mcg/g (Daivonex®), análogo sintético da vitamina D, é um metabólito biologicamente ativo e tem atividade antipsoriásica comparável a corticosteroide tópico grau III, ou comparável à antralina, com a vantagem de não ser atrofogênico, nem de induzir taquifilaxia. É seguro e, em monoterapia, tem eficácia média para o tratamento de ataque das formas leves e moderadas de psoríase. Quando usado em esquema combinado ou sequencial, com corticoterapia tópica, permite períodos de remissão mais prolongados, sem o efeito “rebote” que a monoterapia com corticosteroide induz. Deve ser evitado na

gravidez e na lactação.^{18,19,20} O efeito secundário principal é a irritação cutânea local, chegando a 20%. Além de prurido, eritema e ardor, podem ocorrer foliculite e alterações da pigmentação nos locais de aplicação, o que dificulta a aderência do paciente ao tratamento.^{19,20}

São contraindicações relativas ao calcipotriol as doenças com metabolismo anormal do cálcio e os tratamentos com medicações que causem hipercalcemia. No entanto, os riscos de alteração do metabolismo fosfocálcico são excepcionais com os derivados da Vitamina D por via tópica, se são respeitadas as normas de utilização aconselhadas: - Calcipotriol: não aplicar em mais de 40% da superfície corporal, nem sob oclusão, não ultrapassando 100 g/semana.^{17,18,19}

ASSOCIAÇÃO CALCIPOTRIOL / BETAMETASONA

O calcipotriol e o dipropionato de betametasona (Daivobet® pomada), na mesma formulação, tem sido apontado, em diferentes estudos e consensos internacionais, como a melhor opção de tratamento tópicos.^{20,21,22} Quando comparado ao calcipotriol pomada, a formulação associada dos 2 produtos oferece vantagens, pois diminui a possibilidade de irritação causada pelo calcipotriol, tem mais rapidez de ação e o uso, apenas 1 vez ao dia contribui para melhor aderência do paciente ao tratamento. Estudos de longo prazo confirmam que a associação é segura.^{22,23,24,25,26}

A mesma associação, em veículo GEL, permite melhor comodidade ao paciente, em especial nas lesões do couro cabeludo.²⁷

ALCATRÃO

Os alcatrões de importância, em uso dermatológico, são de três tipos: o coaltar, o ictiol e o óleo de cade. Usado isoladamente, o coaltar tem eficácia moderada na psoríase em placa, todavia, quando associado aos raios UVB (método de Goeckerman original ou modificado), potencializa a ação destes, de tal sorte que podem ser utilizados na metade da dose eritematosa mínima. De odor desagradável, o coaltar é usado como opção alternativa, em concentrações variáveis de 1 a 5%, sob a forma de pastas, de pomadas, de géis, de loções e de xampus (nestes últimos, sob a forma de liquor carbonis detergens). Preparações combinadas com ácido salicílico propiciam uma melhor absorção. Foliculite é o efeito colateral mais encontrado. Há relatos de carcinoma em áreas tratadas com coaltar, entretanto, estudos experimentais ainda não estabeleceram com precisão o risco de carcinogenicidade. É contraindicado na gravidez e lactação.⁴

ANTRALINA

Embora seu mecanismo de ação na psoríase seja especulativo, acredita-se que a antralina tenha efeito citostático, pois reduz a atividade mitótica das células

epidérmicas psoriásicas. Está indicada na psoríase em placas, ungueal e do couro cabeludo, sendo contraindicada nas formas eritrodérmica e pustulosa. Pode ser usada na infância e deve ser evitada na gravidez e na lactação. Na falta de produtos industrializados contendo antralina, são prescritas formulações magistrais que devem ser controladas através da observação da cor amarela clara (o pigmento marrom indica que o dioxiantranol foi oxidado e transformado em dímeros inativos). O antioxidante classicamente utilizado nas formulações é o ácido salicílico que vem sendo substituído pelo ácido ascórbico a 1 ou 2%, com menor poder de irritação. A antralina produz resposta inflamatória dose-dependente na pele, sendo a concentração eficaz próxima da concentração irritante.^{27,28} Em contato com o ar, oxida-se progressivamente e causa manchas, na pele e nas vestimentas, o que inibe o seu uso. Os efeitos colaterais mais habituais são: o eritema e a sensação de queimação, nas lesões e na pele circundante. Praticamente, não há risco de toxicidade sistêmica e, comparativamente ao calcipotriol e ao corticoide tópico, é considerada altamente eficaz na psoríase, levando a períodos de remissão prolongados. Em baixas concentrações (0,05%), aplica-se em todo o corpo, evitando o rosto, as dobras e as genitais, por períodos de 1 a 12 horas. Para lesões em placa, pouco numerosas, preconiza-se a terapia de curto contato, com preparações contendo de 0,5% a 3% e tempo de aplicação variando de 10 minutos, que são aumentados, progressivamente, até o máximo de 1 hora.

IMUNOMODULADORES TÓPICOS

O pimecrolimo (creme a 1%) e o tacrolimo (pomada a 0,03% e a 0,1%) são inibidores da calcineurina, com efeito discreto na psoríase. (Tabela IV) Podem ser indicados para formas localizadas na face, nas dobras e nas semimucosas, por provocarem menos efeitos colaterais do que os corticosteroides e os análogos da vitamina D.^{29,30} Não devem ser usados como primeira opção na psoríase em placas em outras localizações. No Brasil, são aprovados para o

uso em dermatite atópica, sendo a indicação em psoríase considerada como “off-label”, contudo amplamente citada em estudos de casos e recomendada nos consensos de outros países. Não devem ser usados em presença de infecções viróticas, bacterianas ou fúngicas. Deve-se ter cautela no uso na gravidez (categoria C) e na lactação (encontrado no leite humano), apesar de a absorção ser mínima após aplicação tópica.^{31,32}

TRATAMENTO TÓPICO - CONSIDERAÇÕES GERAIS

1) Informar SEMPRE aos pacientes sobre os riscos da corticoterapia tópica, em monoterapia, sobretudo, se de alta potência e por períodos prolongados.

Em casos selecionados, considerar a possibilidade de uso dos corticosteroides de alta potência, em esquemas de pulsoterapia, por uma semana ao mês, alternando com outras medicações tópicas ativas, ou com umectantes e ceratolíticos;

2) Estimular as terapias tópicas combinadas e sequenciais;

3) Reiterar a necessidade de hidratação continuada da pele, mesmo nas fases de remissão;

4) Na face, preferir os imunomoduladores tópicos. Evitar o uso de análogos da vitamina D, pela possibilidade de fotossensibilização;

5) Na impossibilidade de terapia combinada ou sequencial com corticosteroides e calcipotriol, considerar as formulações de coaltar associadas à helioterapia. □

REFERÊNCIAS

- Lipsker D. Medicamentos tópicos. In: Saurat J-H, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J-M eds. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 4 ed. Paris: Masson; 2004. p.1019-34.
- Strober BE, Washenik K, Shupak JL. Principles of Topical Therapy. In: Fitzpatrick TB, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2004. p.2319-68.
- Mason J, Manson AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2002;146:351-64.
- Dubertret L. Le psoriasis de la clinique au traitement. Paris: MED'COM; 2004. p.89-96.
- Van de Kerkhof PCM. Textbook of Psoriasis. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2003. p.127-47,170-85.
- Schummer BP, Parker KL. Hormônio adrenocorticotrófico; esteroides adrenocorticais e seus análogos sintéticos inibidores das sínteses e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. *As bases farmacológicas da terapêutica*. México: McGraw-Hill; 1996. p. 1082-101.
- Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1 topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:487-98.
- Van de Kerkhof PCM. Papulosquamous and eczematous dermatosis: psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. St Louis: Mosby; 2003. p.125-49.
- Sampaio SAP, Rivitti EA *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas; 2001 p.1025-8.
- Martins JEC, Paschoal LHC. *Dermatologia Terapêutica*. Rio de Janeiro: DiLivros; 2006. p. 254-5.
- Costa AD, Machado S, Selores M. Corticosteroides tópicos considerações sobre a sua aplicação na patologia cutânea. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* 2005;21:367-73.
- Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN: Psoriasis: topical corticosteroids. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. Massachusetts: Blackwell science; 2004. p. 35.25-6.
- Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:47-58.
- Gurgel A, Sodrê CT, Addor F, et al. Corticoterapia tópica: conhecendo detalhes. Programa de educação médica continuada. [CD-R]. São Paulo: Unimagem, 2005.
- Andrés P, Poncet MP, Sidou F, Soto P. Short-Term Safety assessment of clobetasol propionate 0,05% shampoo: hypothalamic- pituitary-adrenal axis suppression, atrophogenicity, and ocular safety in subjects with scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2006:328-32
- Scheuer E, Warshaw E. Alergia a corticosteroides: actualización y revisión de la epidemiología, características clínicas y reactividad cruzada. *Am J Contact Dermat*. 2003;14:179-87
- Reichrath J, Muller SM, Kerber A, et al. Biologic effect of topical calcipotriol (MC 903) treatment in psoriatic skin. *J Am Acad Dermatol*. 1977;36:19-28.
- Ramsay CA, Berth-Jones J, Brundin G, et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 1994;189:260-4.
- Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of alcoptriol and bethametasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-bind, randomized study. *Br J Dermatol*.1998;138:254-8.
- Lamba S, Lebwohl M. Combination therapy with vitamin D analogues. *Br J Dermatol* 2001;(Suppl 58):27-32.
- Papp KA, Guenther L, Boyden B et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and bethametasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *JAm Acad Dermatol*. 2003;48:48-54.
- Van de Kerkhof PCM, Wasel N, Kragballe K, Cambazard F, Murray S. A Two-Compound Product Containing Calcipotriol and Bethametasone Dipropionate Provides Rapid, Effective Treatment of Psoriasis vulgaris regardless of Baseline Disease Severity. *Dermatology*. 2005;210:294-9.
- Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne, M Cambazard F et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;154: 1155-1160
- Savary J, Ortonne JP, Aracting S. The right dose in the right place: an overview of current prescription, instruction and application modalities for topical psoriasis treatment. *Eur J Dermatol* 2005; 19: 14-17
- Clareus BW, Houwing R, Sindrup JH, Wigchert S. The DESIRE study – psoriasis patient's satisfaction with topical treatment using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in daily clinical practice. *Eur J Dermatol* 2009;19(6):581-585
- Buckley C, Hoffmam V, Shapiro J, Saari S, Cambazard F, Milsgaard M. Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate Scalp Formulation is Effective and Well Tolerated in the treatment of Scalp Psoriasis: A Phase II Study. *Dermatology* 2008;217:107-113
- Ashton RE, Andre P, Lowe NJ, Whitefield M. Anthralin, historical and current perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9:173-92.
- Van de Kerkhof PCM. Dithranol, after 75 years still going strong. *Eur J Dermatol* 1991;1:79-89.
- Rappersberger K, Komar M et al. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Dermatol*. 2002;119:876-87.
- Berman B, De Araujo T, Lebwohl M. Topical immunomodulators: tacrolimus and pimecrolimus. In: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP editors. *Dermatology*. St. Louis: Mosby; 2003. p. 2045-7.
- Berth-Jones J. Topical therapy: immunomodulators: tacrolimus and pimecrolimus. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. Massachusetts: Blackwell science; 2004. p. 75.32-4.
- Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: A double-blind randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:731-8.

CAPÍTULO 5

Fototerapia

Ida Duarte¹

Roberta Buense Bedrikow²

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

- ¹ Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Responsável pelo Setor de Alergia e Fototerapia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Mestrado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira
- ² Médica assistente da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo
Mestrado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira.

A fototerapia está classificada de acordo com o tipo de irradiação utilizada: UVA ou UVB. Trata-se de uma opção terapêutica indicada de modo isolado ou associada a vários outros medicamentos tópicos e/ou sistêmicos, com o objetivo de se obter controle rápido das dermatoses e doses menores de medicamentos.

A fototerapia deve ser realizada com alguns cuidados e acompanhamento criterioso, a fim de que se obtenha resposta terapêutica efetiva e não ocorram efeitos indesejados.

A psoríase é uma das principais indicações da fototerapia e todos os tipos podem ser tratados com essa metodologia. O mecanismo de ação se faz através da atividade antiproliferativa, anti-inflamatória e imunossupressora.

A molécula de DNA é o alvo principal da radiação UV, que é absorvida, gerando dímeros de pirimidina e outros fotoprodutos, inibidores da síntese celular. Outros mecanismos envolvidos na regulação do ciclo celular, têm sua ação modificada após a exposição ao UVB, entre eles: a expressão do gene p53 (regulador da supressão tumoral), o complexo das ciclinas D (ciclinas dependentes de quinase) e a proteína p16, envolvidos na regulação da fase G1 da divisão celular. Este mecanismo contribui para diminuir a hiperqueratose das placas de psoríase. Além da ação no ciclo celular, a fototerapia diminui a quantidade das células de Langerhans na epiderme, e induz a apoptose das células T.

A vantagem da utilização da fototerapia é a de possibilitar o tratamento de toda a superfície cutânea com mínimo ou nenhum efeito sistêmico. Qualquer modalidade de fototerapia pode ser realizada na psoríase.

A fototerapia, em todas as modalidades, é administrada até que ocorra remissão total ou quase total do quadro dermatológico. Pode-se, então, descontinuar ou introduzir terapia de manutenção durante um ou dois meses. Durante a manutenção, a frequência das aplicações é reduzida, enquanto as doses da radiação são mantidas.

FOTOTERAPIA COM UVB DE BANDA ESTREITA (UVB NB)

As lâmpadas de UVB de banda estreita (UVB “narrow-band” – NB) emitem ondas entre 311-312 nm.

A radiação UVB NB é considerada, por vários autores, a primeira escolha para o tratamento da psoríase em gotas e de placas finas, em pacientes de pele clara. Segura e efetiva, apresenta resultados comparáveis ao PUVA sistêmico. Apesar de a fototerapia com PUVA ser mais efetiva, a fototerapia com UVB-NB é muito mais considerada na prática diária, por causa da indicação a pacientes que utilizam drogas fotossensibilizantes, pacientes com alterações hepáticas e pacientes com contraindicação a psoralênicos. Além disso, pode ser indicada na gravidez e em crianças.

A dose inicial varia de acordo com o tipo de pele do paciente. Na maioria dos casos, inicia-se com $100\text{mJ}/\text{cm}^2$ e o aumento da dose deve ser gradual. Se o paciente não apresentar nenhuma intercorrência, pode-se aumentar a dose para mais $40\text{mJ}/\text{cm}^2$. A presença de discreto eritema até 24 horas após a sessão restringe o aumento para $20\text{mJ}/\text{cm}^2$. Se o paciente referir eritema mais intenso e/ou sensação de ardor, a dose não deve ser aumentada e, dependendo da intensidade da reação, a sessão prevista de fototerapia não deve ser realizada. O número de sessões varia de duas a três sessões por semana. A melhora do quadro clínico inicia-se, em geral, a partir da quinta ou sexta sessão.

FOTOTERAPIA COM PUVA

A fotoquimioterapia sistêmica (PUVA sistêmico) é efetiva para o tratamento da psoríase. É indicada em casos de acometimento extenso da pele pela doença, comprometendo mais de 10% da área corporal, em indivíduos com lesões espessas e com pele tipo III ou mais, segundo a classificação de Fitzpatrick.

Praticamente todas as formas de psoríase respondem, sendo mais difícil o manejo das formas eritrodérmica e pustulosa generalizada, quando, geralmente, associam-se a outros tratamentos.

O tratamento com PUVA é realizado através da associação de psoralênico e irradiação de UVA originária de lâmpadas que emitem comprimentos de ondas entre 320 a 400 nm.

Psoralênico é o termo usado genericamente para descrever compostos chamados furocumarínicos, encontrados em plantas. São substâncias que, estimuladas pela UV, ligam-se às bases pirimidínicas do DNA celular, de tal sorte que iniciam reações fotoquímicas na pele.

Os psoralênicos mais utilizados são: 8-methoxypsoralen (8-MOP, methoxalen), 5-methoxypsoralen (5-MOP, bergapten) e o 4,5',8-trimethylpsoralen (4,5',8-TMP, trioxalem ou trisoralen).

Os psoralênicos orais são metabolizados no fígado, com concentração sanguínea máxima entre uma e três horas. Drogas que ativam enzimas do citocromo P-450 aceleram e aumentam o seu metabolismo. A eliminação é renal e ocorre entre 12-24 horas.

O 8-MOP e o 4,5,8-TMP podem ser usados tanto na forma sistêmica como na forma tópica, enquanto o 5-MOP apenas na forma sistêmica.

O 8-MOP pode ser administrado via oral, em xarope ou cápsulas gelatinosas, na dose de 0,4 a 0,6 mg / kg / dose, uma hora e meia antes da sessão de UVA. O efeito colateral comumente relatado é a ocorrência de náuseas, que pode ser minimizado, diminuindo-se a dose administrada. Para diminuir esse efeito, pode-se orientar o paciente a ingerir a droga associada com alimentos, ou fracionar a dose em duas tomadas com intervalo de 30 minutos.

Para o PUVA sistêmico, a dose inicial de UVA, normalmente, é baseada na cor da pele do paciente; geralmente, inicia-se com 0,5 a 1 J/cm² (Tabela I).

O eritema pós PUVA ocorre 48 a 72 horas após a sessão, e por isso, o intervalo entre as sessões é de, no mínimo, 48 horas. O tratamento pode ser realizado duas a três vezes por semana. O aumento da dose da luz irradiada é determinado pela intensidade do eritema, provocado na sessão anterior, e a dose máxima varia de acordo com o tipo de pele (Tabela II).

PUVA TÓPICO

O PUVA tópico é realizado com a associação do trisoralen com a luz UVA, aplicado na pele, meia hora antes da realização da fototerapia. A dose varia de 0,1% em locais onde a pele é mais fina até 1%, como nas regiões plantares, sendo manipulado em loções cremosas ou alcoólicas. A dose inicial da UVA é de 0,12 a 0,5 J/cm², com o aumento de 0,12 - 0,25J/cm² a cada sessão, de acordo com a intensidade do eritema e o local de aplicação.

A fotoquimioterapia tópica (PUVA tópico) é indicada em quadros localizados, como a região palmo-plantar e o couro cabeludo.

PUVA IMERSÃO OU “BATH PUVA”

Esta modalidade de terapia foi idealizada para os casos em que há indicação de PUVA sistêmico, com o intuito de diminuir a dose de exposição à UVA. É particularmente útil, nos pacientes que tomam outras medicações sistêmicas, ou que apresentam intolerância ao psoralênico sistêmico. Os efeitos colaterais oculares e gastrointestinais são minimizados, pois não ocorre fotossensibilização sistêmica. A concentração do psoralênico na pele é maior que no PUVA sistêmico, proporcionando menor exposição à RUV. Utiliza-se o 8-MOP diluído em água morna, imergindo o local a ser tratado, 15 a 20 minutos antes da irradiação UVA. A concentração de 8-MOP corresponde a 1mg/l, obtidos a partir de uma diluição de 20 ml de 8-MOP a 0,5% em álcool a 96° em 100 litros de água. Pode-se também usar o trisoralen, porém em doses maiores. Já a dose de UVA é a mesma que aquela utilizada para o PUVA tópico, iniciando-se com 0,12 a 0,5 J/cm².

“Excimer LASER” – UVB 308 nm

Este tipo de aparelho emite radiação UVB com 308 nm, em feixe de luz monocromático e coerente. Por motivos técnicos, permite a aplicação apenas em placas individuais de psoríase. A vantagem desta seletividade é a proteção da pele saudável ao redor

Tabela I: Tipos de pele / dose inicial de UVA para PUVA sistêmico

Tipo de Pele	Características	Radiação inicial (Joules/cm ²)	Aumento da dose por sessão (Joules/cm ²)
I	Sempre se queima, nunca se bronzeia.	0,5 J/cm ²	0,25-0,5 J/cm ²
II	Sempre se queima, algumas vezes se bronzeia.	1,0 J/cm ²	0,5 J/cm ²
III	Algumas vezes se queima, sempre se bronzeia.	1,5 J/cm ²	0,5-1 J/cm ²
IV	Nunca se queima, sempre se bronzeia.	2,0 J/cm ²	1 J/cm ²
V	Moderadamente pigmentada	2,5 J/cm ²	1 J/cm ²
VI	Negra	3,0 J/cm ²	1.0-1,5 J/cm ²

Fonte: Morison WL. PUVA Photochemotherapy. In: Lim HW, Soter NA. Eds. Marcel Dekker, Inc. 1ª ed. New York 1993.

Tabela II: Aumento da radiação UVA de acordo com o grau de eritema

Grau de eritema	Conduta
0 (sem eritema)	Aplicar
1 (mínimo eritema)	Aplicar
2 (intenso eritema)	Não aplicar
3 (eritema e edema)	Não aplicar
4 (eritema, edema e bolhas).	Não aplicar

Fonte: Zanolli MD, Felmam SR, Clark AR, Fleicher Jr AB. Phototherapy Treatment Protocols. Eds. The Parthenon Publishing Group. 1ª ed. New York, USA

da lesão. O “excimer laser” pode ser uma alternativa, no tratamento de lesões limitadas de psoríase. Estudos demonstram boa resposta nas áreas tratadas, tanto que podem também ser indicado como complemento nos tratamentos com medicações tópicas ou em pacientes em uso de biológicos ou outras drogas sistêmicas, com pequeno número de lesões resistentes à terapêutica.

Fototerapia em Crianças

Esta terapêutica está indicada, na infância, quando não houver condições de tratamento tópico,

decorrente da extensão do quadro (ou PASI ≥ 10), falha da terapêutica tópica ou ainda para retardar o uso de tratamentos sistêmicos.

UVB NB é o principal tipo de fototerapia, indicado em crianças mesmo abaixo de 12 anos, para o tratamento da psoríase.

Crianças que se submetem a tratamento com fototerapia devem ser sempre acompanhadas pelo dermatologista, principalmente, quando realizaram mais de 300 sessões de UVB ou 150-200 sessões de PUVA.

FOTOTERAPIA E OUTROS TRATAMENTOS ASSOCIADOS

Os tratamentos combinados podem ser utilizados em casos de difícil manejo, como por exemplo, em formas eritrodérmicas, ou em quadros que não respondam bem à fototerapia isolada. São associados medicamentos com o objetivo de aumentar a sua eficácia, diminuir o tempo de tratamento e os efeitos colaterais das terapêuticas adotadas isoladamente. A finalidade dessa combinação é expor o paciente ao menor tempo possível tanto à droga quanto à radiação ultravioleta. Assim que inicia o controle da dermatose, a dose da medicação é reduzida progressivamente, mantendo-se a fototerapia como manutenção.

As principais combinações são na ordem de escolha: retinoide (acitretina) e UVB (Re-UVB NB) ou PUVA (Re-PUVA), **metotrexato e UVB NB** ou PUVA, ciclosporina e UVB NB ou PUVA. A associação ciclosporina e PUVA deve ser indicada em casos extremos, lembrando que ambas são agentes carcinogênicos.

Quando se utiliza retinoides, metotrexato ou ciclosporina, a fototerapia só deve ser iniciada após 15 dias, com dose inicial de radiação reduzida a 50% da dose preconizada, e sem aumentar a dose de radiação nas primeiras duas semanas da fototerapia.

Ao iniciar com fototerapia e necessitar a associação com medicações sistêmicas, a dose de radiação deve ser reduzida a 50% e, nas próximas duas semanas, não deve ser aumentada.

As combinações de medicamentos tópicos com PUVA auxiliam na diminuição do tempo total de tratamento. Podem ser utilizados os derivados do coaltar, os derivados da vitamina D (calcipotriol), o retinoide e os corticosteroides. Pode-se também associar ceratolíticos, em áreas com hiperqueratose, como por exemplo, região palmoplantar, com a finalidade de melhorar a penetração da luz. A radiação UVB associada ao coaltar representa o método de Goeckerman. Já o método de Ingram, associa UVB com antralina.

FOTOTERAPIA E AGENTES BIOLÓGICOS

Em formas moderadas a graves de psoríase, os medicamentos biológicos podem ser associados à fototerapia, com a finalidade de melhorar a eficácia do tratamento e diminuir os seus efeitos colaterais. Alguns estudos demonstram as respostas destas associações: o etanercepte, associado à UVB NB, é bem tolerado e apresenta significativa melhora nos sinais e sintomas da psoríase. Da mesma forma, o adalimumabe e o ustekinumabe, associados à UVB-NB, aceleram e melhoram o clareamento das lesões.

EXAMES COMPLEMENTARES E CONTRAINDICAÇÕES DA FOTOTERAPIA

Para iniciar o tratamento com PUVA, sugere-se solicitar exames como: TGO, TGP, Fosfatase alcalina, GamaGT, Uréia e Creatinina, FAN e Beta HCG, além de uma avaliação oftalmológica, para que se possa fazer o tratamento com segurança.

A fototerapia com UVB NB e a fototerapia tópica não requerem exames prévios.

A fototerapia está contraindicada nos pacientes com:

- Xeroderma Pigmentoso;
- Albinismo;
- Dermatoses fotossensíveis, como Lúpus Eritematoso;
 - Pênfigo e Penfigoide Bolhoso;
 - Em pacientes com antecedentes pessoais e/ou familiares de câncer da pele (melanoma e não melanoma). Deve-se também ter cuidado naqueles que já realizaram tratamentos anteriores com imunossuppressores, pois é sabido que, nestes casos, tais medicamentos potencializam os efeitos carcinogênicos da fototerapia;
 - Uso prévio de arsênico ou exposição à radiação ionizante;
 - História de intensa exposição solar;
 - Antecedentes pessoais de catarata ou afaquia;
 - Alterações hepáticas ou renais;
 - Em mulheres grávidas, o método PUVA está contraindicado por conta dos possíveis efeitos teratogênicos do psoralênico (Categoria C). Durante a amamentação também deve ser evitado PUVA. No caso de gravidez, UVB-NB pode ser empregado;
 - Em crianças menores de 12 anos permite-se a utilização de PUVA, somente em situações especiais.

O paciente deve ser questionado quanto ao uso de medicações sistêmicas, pois algumas drogas associadas à fototerapia (PUVA, principalmente) podem levar a reações fototóxicas (tetraciclina, glicofulvina, furosemida, amiodarona, piroxicam) ou

fotoalérgicas (prometazina, hidrocortiozida, clorpromazina). Sempre que possível esses medicamentos devem ser descontinuados durante a fototerapia.

EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais são divididos em agudos e crônicos.

Os sintomas agudos podem estar relacionados aos psoralênicos ou a própria luz ultravioleta.

SINTOMAS AGUDOS:

Sintomas gastrintestinais como: náuseas (o que pode ser melhorado com a ingestão de alimentos antes da medicação ou diminuição da dose do psoralênico), cefaleia, tontura, insônia e depressão;

Efeitos fototóxicos: eritema, onicólise, hemorragia subungueal;

Taquicardia, hipertricose e recidiva de herpes simples.

SINTOMAS CRÔNICOS:

Carcinogênese e fotoenvelhecimento;

Catarata. Apesar de válido, não se tem estudos comprovando catarata desencadeada por fototerapia. A utilização de óculos de proteção é suficiente para a prevenção;

XEROSE:

Alterações do pigmento da pele, formação de lentigo.

Durante a exposição à UVA, a região genital e a face devem ser protegidas. Em homens, foi descrito o aumento do risco de aparecimento do câncer da região genital. A face, por ser uma área já fotoexposta, com maiores chances de dano solar, deve ser protegida a menos que seja a área a ser tratada.

Lentigos também são descritos após tratamento com PUVA, e, geralmente, o seu aparecimento é observado após 6 a 15 meses do início do tratamento. Os olhos devem ser protegidos com óculos de proteção contra UV, sendo o cuidado necessário durante todo o dia em que foi feita a sessão de PUVA.

Cuidado com medicações sistêmicas associadas, para que não haja a interferência na absorção dos psoralênicos, como ocorre com a fenitoína que diminui a sua absorção, ou medicamentos que são sabidamente fotossensibilizantes.

FOTOTERAPIA E CÂNCER DE PELE

O artigo sobre este tema, mais recentemente publicado (2012), fez uma revisão da literatura e analisou 49 artigos, sendo 45 relacionados à PUVA e quatro ao tratamento com UVB NB.

Com a análise dos artigos, os autores obtiveram os seguintes resultados:

- Aumento de carcinoma basocelular e espinocelular em pacientes tratados com PUVA, comparados com a população geral. PUVA favoreceu mais ao carcinoma espinocelular do que ao basocelular. O fator predisponente foi a alta dose cumulativa de UVA. Além disso, a frequência de câncer de pele não melanoma foi maior nos trabalhos com maior tempo de seguimento dos pacientes. Estes dados ficaram mais evidentes nos trabalhos americanos do que nos europeus;

- Aumento do risco de melanoma em pacientes tratados com PUVA. Este aumento foi evidenciado nos trabalhos americanos, sendo mais comum nos pacientes tratados com mínimo de 200 sessões de PUVA e seguidos, principalmente, por mais de 15 anos. Em controvérsia, nenhum dos estudos europeus mostrou aumento de melanoma associado à PUVA, embora o follow-up destes trabalhos foi menor do que o dos estudos americanos;

- Com relação à UVB NB, os trabalhos não demonstraram associação evidente entre todos os tipos de câncer de pele (inclusive melanoma), associado a este tipo de fototerapia, embora o tempo de seguimento dos pacientes fosse menor do que naqueles tratados com PUVA;

A revisão sistemática da literatura evidenciou diferenças nos estudos americanos e europeus, com maior incidência de carcinoma espinocelular no grupo americano. Isto pode ser explicado pelos seguintes fatores:

- a associação de fototerapia a outros tipos de tratamento, também com ação carcinogênica (coal-tar, drogas citotóxicas), difere entre os grupos;

- o tipo de pele dos pacientes é diferente. Nos Estados Unidos, predomina a pele tipo I - III e na Europa pele tipo II - IV;

- na Europa os tratamentos são mais agressivos, com doses maiores a cada sessão, mas que, no final,

levam a menor número de sessões e, consequentemente a menor exposição de radiação.

Os dados obtidos não permitiram estabelecer o número de sessões de PUVA ou UVB NB na qual o risco de câncer de pele se torna evidente. Assim, continua-se adotando o limite de 250 sessões para ambos os tipos de fototerapia. A partir deste número, os pacientes devem ser examinados periodicamente e monitorizados. □

REFERÊNCIAS

1. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F e cols. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic review. *J EADV* 2012;26(3), 11-21.
2. Brazzeli V, Barbagallo T, Trevisan V, Muzio F, De Silvestri A, Borroni G. The duration of clinical remission of photochemotherapy and narrowband UV-B phototherapy in the treatment of psoriasis: a retrospective study. *Int J Immunophatol Pharmacol*. 2008 Apr-Jun; 21(2):481-4.
3. Dogra S, De D. Phototherapy and photochemotherapy in childhood dermatoses. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:521-6
4. Duarte I, Jabur JA, Bedrikow RB, Lazzarini R. Qual o tipo de fototerapia mais comumente indicado na psoríase? PUVA e UVB NB, comportamento da prescrição. *An Bras Dermatol* 2009, 84(3): 244-8.
5. Gattu S, Rashid RM, Wu JJ. 308-nm excimer laser in psoriasis vulgaris, scalp psoriasis, and palmolantar psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jan; 23(1):36-41.
6. Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat Fje cols. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. Biologics in moderate to severe chronic plaques psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol* 2011, 165:640-5.
7. Jain VK, Aggarwal K, Jain K, Bansal A. Narrow-band UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol*. 2007 Mar; 46(3): 320-2.
8. Lapolla W et al. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:936-49.
9. Lebwohl M, Drake LA, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, Young M, McClelland P Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(4): 544-53.
10. Menter MA e cols. Proceedings of the psoriasis combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 315-21.
11. Morison WL. PUVA Photochemotherapy. In: Lim HW, Soter NA. Eds. Marcel Dekker, Inc. 1ª ed. New York 1993.
12. Mudigonda T e cols. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4): 664-72.
13. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MDF. Psoríase na infância e na adolescência. *An Bras Dermatol* 2009; 84(1): 09-20.
14. Schneider LA, Hinrichs R, Scharfetter-Kochanek K. Phototherapy and Photochemotherapy. *Clin Dermatol*. 2008; 26(5): 464-76.
15. Spann CT, Barbagallo J, Weinberg JM. A review of the 308-nm excimer laser in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 2001; 68(5): 351-2.
16. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44(5): 755-61.
17. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Hönigsman H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol*. 1999; 135(5): 519-24.
18. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, Bart RS. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44(5): 837-46.
19. Wolf P, Hofer A, Weger W, Posch-Fabian T, Gruber-Walckemagel A e cols. 311nm ultravioleta B-accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol, Photoimm, Photomed* 2011, 27:186-9.
20. Wolf P, Weger P, Legal FP, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A e cols. Treatment with 311-nm ultravioleta B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol* 2012, 166 (1):147-53.
21. Zanolli MD, Felmam SR, Clark AR, Fleicher Jr AB. Phototherapy Treatment Protocols. Eds. The Parthenon Publishing Group. 1ª ed. New York, USA, 2004.

CAPÍTULO 6

Metotrexato

Silvio Alencar Marques¹

João Carlos Regazzi Avelleira²

¹ Professor Titular - Departamento de Dermatologia e Radioterapia - Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Mestrado em Dermatologia na Universidade de São Paulo.
Doutorado em Dermatologia na Escola Paulista de Medicina/UNIFESP
Livre Docência pela Universidade Estadual Paulista - Unesp.
Pós Doutorado na Indiana University – EUA
Responsável pelo ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.

² Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Especialista em Hansenologia pela Sociedade Brasileira de Hansenologia.
Doutorado em Dermatologia na Universidade Federal do Rio de Janeiro. UFRJ.
Responsável pelo ambulatório de psoríase do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay. Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.
Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal da Lagoa. Rio de Janeiro.

INTRODUÇÃO

A aminoptertina, inibidora do ácido fólico, foi usada, pela primeira vez, por Farber, em 1948, em crianças com leucemia linfocítica aguda.¹ Na psoríase, em 1951, Gubner publicou as primeiras observações sobre a ação da droga precursora do metotrexato, como eficaz no tratamento da psoríase.² Tais observações foram referendadas por Ryan (1964), com dados sobre a ação terapêutica específica do metotrexato na psoríase grave.⁴ A aprovação, pelo FDA, do metotrexato (MTX) para tratamento da psoríase ocorreu em 1972.³

Trata-se da droga com mais tempo de uso na psoríase moderada a grave e com acometimento articular, tendo sido usada por milhares de pacientes dermatológicos, reumatológicos e oncológicos em todo o mundo. O metotrexato continua mantendo sua importância no arsenal terapêutico da psoríase, em monoterapia ou mesmo associado às medicações mais modernas como os biológicos.

AÇÃO NA PSORÍASE

O mecanismo de ação do MTX na psoríase foi, inicialmente, entendido como decorrência da supressão da hiperproliferação de queratinócitos. Contudo, Jeffes e cols. (1995) demonstraram que o efeito do MTX in vitro na célula linfóide é 1.000 vezes maior que o efeito do MTX sobre o queratinócito. Nas concentrações atingidas in vivo, o MTX atua de forma mais significativa como agente imunossupressor, por inibição da síntese de DNA em células imunocompetentes (efeito primário), que como agente antiproliferativo (efeito secundário).⁴

MECANISMOS DE AÇÃO

Antiproliferativo - O metotrexato (4-amino-N10 metil ácido pteroglutâmico) é, estruturalmente, similar ao ácido fólico, e se liga competitiva e irreversivelmente ao dihidrofolato redutase. Esta ligação previne a conversão do dihidrofolato para tetrahidrofolato, que é o cofator necessário à transferência de átomos de carbono, essenciais à síntese dos nucleotídeos purina e timidina para a síntese do DNA e RNA.⁵

Anti-inflamatório e imunorregulador - o MTX atua pelo aumento de concentração de adenosina, mediando a secreção de citocinas em macrófagos e neutrófilos e na expressão de moléculas de adesão como: L selectina, beta2 integrina e CD11b.⁶

METABOLISMO

É absorvido, quando por via oral, ativamente no tubo gastrointestinal. Até a dose de 15 mg, a absorção oral equivale à administração pelas vias SC e IM, sendo que a partir desta dose a perda é de 30%. Não há problema se ingeridos com alimentos, exceto o leite. A excreção é renal (100% após as primeiras 12 horas em pessoas sem alterações renais). O MTX pode ser excretado pelo leite materno, em pequenas concentrações (10% da plasmática). A droga não é mutagênica, embora seja abortiva e teratogênica.⁶

APRESENTAÇÃO

O metotrexato, do ponto de vista prático, é disponível em comprimidos de 2,5mg e em solução injetável de 2ml (50mg de MTX).

METOTREXATO NA PSORÍASE

Indicações

Em princípio, o metotrexato é indicado para psoríase eritrodérmica, artrite psoriásica, moderada a grave, psoríase pustulosa aguda (generalizada ou localizada), psoríase em placas grave ou incapacitante, e, naqueles casos, com má resposta à fototerapia e/ou tratamento com retinoides.³

A seleção de pacientes para o uso do MTX deve levar em consideração os critérios de contraindicação absoluta e relativa.

Contraindicação absoluta: gravidez e lactação, cirrose hepática, infecção hepática ativa, insuficiência hepática.³

Contraindicação relativa: incapacidade do paciente em entender ou seguir as orientações relativas ao medicamento; função renal alterada; consumo abusivo de álcool; doenças metabólicas associadas,

tais como: diabetes e obesidade; doença hepática, caracterizada por enzimas hepáticas alteradas, testes de função hepática alterada, história de doença hepática; alterações hematológicas; homens e mulheres com previsão de concepção; doença infecciosa ativa ou história de doença com potencial de recidiva (tuberculose, por exemplo); imunodeficiências primárias ou adquiridas e pacientes acima de 65 anos de idade.³

As contraindicações relativas devem ser pensadas no contexto risco-benefício e discutidas claramente com o paciente. A monitorização clínica e laboratorial do paciente deve ser de rotina, com especial atenção naqueles pacientes com algum tipo de contraindicação relativa.

EFICÁCIA

Os estudos com grupo controle sobre o potencial terapêutico do MTX, realizados mais recentemente, mostraram que foram capazes de alcançar uma redução de 75% do PASI inicial, de 36% a 60% dos pacientes que fizeram uso do MTX, com doses, de até, 25 mg, no prazo máximo de 16 semanas.³

EFEITOS ADVERSOS

Em curto prazo, os efeitos adversos principais mais temidos, decorrentes do uso do metotrexato, embora pouco frequentes são: os hematológicos, em particular, a pancitopenia.^{3,5} Essa é passível de ocorrer logo nas primeiras semanas de uso e tem risco aumentado nos pacientes idosos, nas interações medicamentosas, especialmente, com sulfametoxazol-trimetoprima, dapsona ou anti-inflamatórios não hormonais, na ausência de suplementação de folatos, na dose excessiva semanal do MTX e nos baixos níveis de albumina plasmática (<3g/dl), pois esse fato permite maior nível de droga livre não combinada.⁵ Leucopenia, abaixo de 3500 células/mm³, e plaquetopenia, abaixo de 100.000/mm³, são indicativos de suspensão transitória da droga. A suspensão deve ser definitiva, caso não ocorra a recuperação aos níveis observados no pré-tratamento, no prazo de

três semanas. Considerar que o ácido folínico (Leucovorin cálcico® - frasco-ampola de 50, 100 e 200mg) é antídoto à superdosagem, absoluta ou relativa, do MTX. No entanto, para que seja efetivo, deve ser utilizado na dose de 10 mg/m² de superfície corporal o mais precocemente possível e dentro das primeiras 24 horas.^{3,5} Os efeitos adversos hepáticos são, principalmente, aqueles decorrentes do longo tempo de uso da droga e facilitados por agravos hepáticos concomitantes, especialmente, o consumo abusivo do álcool, a terapêutica combinada com derivados retinoides e a esteatose hepática dos pacientes obesos.⁵ A intolerância gastrointestinal ao MTX, caracterizada por náuseas, vômitos, diarreia e anorexia é o efeito mais comum. As manifestações gástricas e as hematológicas, associadas à deficiência de folatos (anemia megaloblástica), são combatidas com a administração de ácido fólico, na dose de 1 a 5mg/dia, exceto no dia da tomada do MTX. Essas afirmações são o produto de revisão sistemática, conduzida por Ortiz e cols., que estudaram o potencial do ácido fólico e do ácido folínico em reduzir os efeitos adversos do MTX quando utilizado em baixa dosagem (<20mg/semana) em pacientes com artrite reumatoide. Por conseguinte, conclui-se pelo efeito protetor da suplementação de folatos (ácido fólico ou ácido folínico) na redução em 79% dos efeitos gastrointestinais e orais decorrentes do uso do MTX.⁹

A toxicidade pulmonar, de padrão pneumonite aguda, pode ocorrer de forma idiossincrásica. É rara (menos de 5% dos pacientes), e é possível de ocorrer mesmo com o uso de baixas doses do MTX, semanal ou acumulada, todavia está mais frequentemente associada com o uso de altas doses semanais, e, possivelmente, com a associação de tabagismo. Não tão rara é a toxicidade pulmonar insidiosa, que se manifesta por fibrose pulmonar ao RX. Portanto, a investigação radiológica pulmonar e provas de função pulmonar devem ser realizadas quando houver queixa sugestiva de pneumonite (tosse seca e persistente) ou aparecimento de dispneia.^{5,10}

EXAMES PRÉ-TRATAMENTO E SEGUIMENTO LABORATORIAL

Além da história cuidadosa e do exame clínico, orientados às contraindicações e riscos apontados acima, o candidato à terapêutica com MTX deve se submeter à seguinte avaliação laboratorial pré-terapêutica: hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas; ureia e creatinina, urina I (e nos idosos, o clearance de creatinina); enzimas hepáticas, TGO (alanina amino-transferase), TGP (aspartato amino-transferase), fosfatase alcalina, proteínas totais e frações, gama-GT, beta-HCG (mulheres). Dependendo da história epidemiológica do paciente, podem ser solicitados sorologia para hepatite A, B e C, teste anti-HIV, PPD e RX de tórax.³

Frente às considerações acima, há de se acompanhar laboratorialmente, durante todo o período de tratamento, os pacientes sob a terapêutica com MTX. O hemograma completo deve ser realizado, semanalmente, nas primeiras duas semanas, a cada duas semanas até completar um mês de tratamento e mensalmente, a seguir.³ A avaliação hepática deve ser realizada a cada um ou dois meses, com dosagem das enzimas hepáticas e os níveis de albumina, a cada seis meses. A função renal deve ser avaliada, a cada três ou quatro meses, através da dosagem da ureia e creatinina.³ O acompanhamento laboratorial mais frequente deve ser programado quando do aumento da dose prescrita de MTX, das associações terapêuticas ou havendo enfermidades associadas. Idealmente, a avaliação de enzimas hepáticas será programada para cinco a sete dias após a última tomada do MTX, pois é possível a alteração transitória enzimática nos dois dias seguintes à ingestão da droga.

O tratamento com MTX não parece aumentar o risco de neoplasias. Igualmente, não se tem observado o aparecimento de infecções oportunistas. Não há evidência que indique necessidade de screening para tuberculose antes do início do tratamento com o MTX.¹³

Recentemente, dois exames, ainda com pouca disponibilidade em nosso país, têm sido utilizados para a avaliação do comprometimento hepático, prin-

cipalmente na Europa: a dosagem do aminopeptídeo terminal do procolágeno III (PIIINP) e a tomografia com emissão de prótons.³

BIÓPSIA HEPÁTICA

O aparecimento das medicações biológicas, eficazes na psoríase e na artrite psoriásica, praticamente aboliu a situação onde o MTX era a única proposta terapêutica e a biópsia hepática pré-tratamento mandatória para pacientes com história de abuso no consumo de álcool, de enzimas hepáticas persistentemente alteradas ou de doença hepática.³ Durante o tratamento, a biópsia hepática está indicada nos pacientes com exames enzimáticos alterados, detectados em número de cinco a seis vezes, no espaço de um ano de tratamento.³ Nos pacientes que se mantiverem com exames normais durante o tratamento, e sem fatores de risco, a decisão de realizar a biópsia deve ser tomada, em bases individuais, devendo ser programada, após dose acumulada entre 3,5 a 4,0g, e, em sequência, a cada 1,5 g a mais de dose acumulada ou até mesmo ser considerada a não realização da biópsia, acompanhando conduta dos guidelines da ACR (American College of Rheumatology) e da BSR (British Society of Rheumatology).³ Alguns autores também questionam a necessidade de biópsias hepáticas seriadas quando se usa baixa dose semanal de MTX ($\leq 20\text{mg/semana}$), baseando-se na baixa frequência de fibrose hepática, quando o uso de MTX está dentro destes limites.¹¹ Os cofatores de hepatotoxicidade, como o consumo de álcool e obesidade, devem ser valorizados com rigor.

As alterações histológicas hepáticas relacionadas à terapêutica com metotrexato devem ser interpretadas por patologista com experiência no campo. As recomendações por continuidade ou não do tratamento com o MTX devem levar em consideração a interpretação dos achados e classificação seguinte:

ALTERAÇÃO HISTOLÓGICA:

Grau I – tecido hepático normal, ou infiltração gordurosa leve e inflamação do espaço porta leve;

Grau II – infiltração gordurosa moderada a grave; inflamação do espaço porta moderado a grave;

Grau IIIA – presença de fibrose leve;

Grau IIIB – presença de fibrose moderada a grave;

Grau IV – presença de cirrose hepática;

A decisão clínica, em resposta aos achados acima, deve pautar-se pela seguinte recomendação³:

1 – pacientes com alterações detectadas de Grau I ou II podem continuar a receber o MTX;

2 – pacientes com alterações de Grau IIIA podem continuar a receber o MTX, mas devem repetir a biópsia hepática após seis meses. Porém, terapêutica alternativa deve ser levada em consideração;

3 – pacientes com alterações detectadas de Grau IIIB e Grau IV devem interromper a terapêutica com MTX e ser acompanhados com controles periódicos e especializados.

ESQUEMA TERAPÊUTICO

O metotrexato pode ser disponibilizado sob a forma de comprimidos de 2,5 mg ou sob a forma de solução injetável de 2ml (50 mg de MTX), para uso intramuscular ou subcutâneo. A tomada da medicação pode ser prescrita para uma única dose semanal ou a subdivisão da dose em três tomadas, com intervalo de 12 horas. Em função da maior toxicidade, a dose não deve ser subdividida em tomadas diárias. Os esquemas terapêuticos são ajustados a cada paciente e especial atenção é dada a pacientes idosos, com terapêuticas concomitantes, em função de interações medicamentosas possíveis. Os derivados sulfamídicos e os anti-inflamatórios não hormonais não devem ser utilizados em concomitância ao tratamento com metotrexato (veja tabela de interação medicamentosa).

A dose inicial do MTX pode obedecer ao esquema de dose teste (5,0 a 7,5 mg) e aumento gradativo semanal (2,5 a 5,0 mg, a cada semana) de acordo com os parâmetros de normalidade dos exames controle (hemograma completo e enzimas hepáti-

cas). Ou, iniciar com dose de 15 mg/semana e praticar controles semanais até se adquirir segurança da dose naquele paciente em particular. Quanto aos pacientes que não respondem ou necessitem de doses maiores que 15 mg, devemos ter como alternativa a mudança da via oral para SC ou IM.³

A dose total semanal não deve exceder os 25 mg.

Depois que a eficácia terapêutica for obtida e o quadro dermatológico/articular estiver estabilizado, inicia-se a redução da dose, até se atingir o equilíbrio, entre a menor dose possível e o efeito terapêutico desejável. Tratamentos tópicos concomitantes são desejáveis, posto que podem auxiliar na obtenção de resultados terapêuticos mais precoces. O metotrexato ainda pode ser combinado com fototerapia, tipo PUVA ou UVB, e, praticamente com todos os imunobiológicos. Diminuindo a possibilidade de formação de anticorpos e potencializando a eficácia dessas novas drogas.¹⁴ A combinação terapêutica com acitretina proporciona resultados terapêuticos mais rapidamente, porém há sinergismos no potencial hepatotóxico exercido por cada droga individualmente; portanto, deve ser utilizada por curto período e com maior vigilância sobre as enzimas hepáticas.³

É sabido que a resposta terapêutica ao MTX relaciona-se com as características individuais do paciente. Nesse sentido, Warren e cols (2008) estudaram a resposta clínica ao MTX, segundo o polimorfismo genético dos pacientes em relação aos genes envolvidos no metabolismo do MTX. Entretanto, após análise de 374 pacientes, os autores não encontraram elementos para prever o bom ou mal respondedor ao tratamento da psoríase com MTX, com base nas análises genéticas realizadas.¹²

RAZÕES PARA INTERROMPER O METOTREXATO

Aumento das transaminases de três vezes o valor normal ou aparecimento de anemia, leucopenia e plaquetopenia, ou elevação da creatinina, ou dispneia aguda ou tosse seca persistente, ou aparecimento de processo infeccioso.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O paciente deve ser orientado a informar aos demais médicos estar sob a terapêutica com metotrexato. Vigilância periódica deve ser exercida sobre a possibilidade de interação, particularmente nos idosos.

1 – Drogas que aumentam o nível plasmático do Metotrexato⁵:

- Salicilatos – diminuem a excreção renal.

Aumentam a fração livre do fármaco

- AINH - diminuem a excreção renal. Aumentam

a fração livre do fármaco;

- Sulfonamidas – diminuem a excreção renal.

Aumentam a fração livre do fármaco;

• Dipiridamol – aumentam o acúmulo intracelular do MTX;

- Probenecide – diminuem a excreção renal.

Aumenta o acúmulo intracelular;

• Cloranfenicol, ciprofloxacina, tetraciclina, penicilinas, fenotiazinas e fenitoína – Aumentam a fração livre do MTX por diminuição da ligação do mesmo com proteínas transportadoras.

2 – Drogas que simultaneamente inibem a síntese de folatos, aumentando a toxicidade hematológica do MTX⁵:

• Trimetoprima – inibição da dihidrofolato redutase;

• Sulfonamídicos – inibição da dihidropteorato sintetase;

- Dapsona - inibição da dihidropteorato sintetase.

3 – Drogas que tem o mesmo órgão alvo, podendo ampliar, sinergicamente, a hepatotoxicidade⁵:

- Retinoides sistêmicos
- Álcool

Sumario

Efeitos adversos do MTX

Teratogenicidade;

Mielossupressão;

Hepatotoxicidade;

Aguda – Incomum;

Crônica – Previsível;

Fibrose Pulmonar (idiossincrásica);

Alterações GI;

Infecções.

Contraindicações do MTX

- Absolutas:

Gravidez, lactação; cirrose hepática;

infecção hepática ativa; insuficiência hepática e renal.

- Relativas:

Alterações hematológicas; imunodeficiências;

alcooolismo; fármacos hepatotóxicos concomitantes;

diabetes mellitus; obesidade e pacientes idosos.

Regras Gerais do MTX

- Dose semanal: 7,5 a 25mg/Semana (VO, IM ou SC);

Crianças: 0,2 a 0,4 mg/Kg/Semana.

- Controle laboratorial periódico;

- Considerar biópsia hepática;

- Valorizar interação medicamentosa;

- Considerar uso do ácido fólico 1,0 a 5,0 mg/dia exceto nos dias de tomada do MTX.

REFERÊNCIAS

1. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948 238:787-793.
2. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity: effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951; 221: 176-82.
3. Kalb EK, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis :2009 nacional consensus conference. 2009. *J Am Acad Dermatol* 60 (5)824-837.
4. Jeffes EWB III, McCullough JL, Pittelkow MR et al. Methotrexate therapy of psoriasis. Differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 183-188.
5. Callen JP, Kulp-Shorten CL, Wolverton SE. Metotrexate. In Wolverton SE editor. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia. W B Saunders Company; 2001. p. 147-164.
6. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Metotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-85.
7. Ryan TJ, Vickers HR, Salem SN, Callender ST, Badenoch J. The treatment of psoriasis with acid folic antagonists. *Br J Dermatol* 1964; 76: 555-64.
8. Weinstein GD. Methotrexate. *Ann Intern Med* 1977; 86: 199-204.
9. Ortiz Z, Moher D, Shea BJ, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells G. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update software.
10. McKenna KE, Burrows D. Pulmonary toxicity after methotrexate therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25:24-7
11. Aithal GP, Haugk B, Das S et al. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19:391-9.
12. Warren RB, Smith RL, Campalani E et al. Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *Br J Dermatol*. 2009; 160:438-41.
13. Bogas M, Machado P, Mourão AF et al. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2010; 29:629-35.
14. Saparito FC, Menter A. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:301-309

CAPÍTULO 7

Acitretina

Gladys Aires Martins¹

Heitor de Sá Gonçalves²

Andréa Machado Coelho Ramos³

¹ Especialista em dermatologia pela SBD e AMB.
Mestre em dermatologia pela UFMG.
Coordenadora do ambulatório de psoríase do Hospital Universitário de Brasília – UnB.

² Especialista em Dermatologia pela SBD e AMB. Doutor em farmacologia pela UFC.
Diretor Geral do Centro de dermatologia Dona Libânia/Fortaleza-Ce.

³ Especialista em dermatologia pela SBD e AMB. Mestre em dermatologia pela UFMG. Coordenadora do ambulatório de fototerapia e imunobiológicos do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

DEFINIÇÃO / CONCEITO

A Acitretina é um análogo da vitamina A, estrutural e funcionalmente, que atua regulando a transcrição de genes através dos seus receptores nucleares, interferindo, assim, no sistema imune, no desenvolvimento embrionário, na diferenciação e proliferação celular.^{1 2 3}

MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS FARMACOLÓGICOS

A acitretina atua na transcrição do DNA, por sua ligação aos receptores nucleares dos genes (RAR e RXR), de forma direta e indireta.^{3,4,5} Sua ação direta dá-se pela ligação aos elementos de resposta hormonal ao retinoide (RARE), na região promotora do gene-alvo, cuja transcrição é ativada. Acredita-se que este mecanismo responda pelos efeitos da diferenciação celular. Já a ação indireta, dá-se através de uma downregulation dos genes que não apresentam RARE na sua região promotora, antagonizando vários fatores de transcrição ao competir com proteínas coativadoras dos genes, sendo este mecanismo, provavelmente, responsável pelos efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórios dos retinoides. No entanto, em razão da existência de múltiplos tipos e distribuições de receptores nucleares, elementos de resposta hormonal e proteínas reguladoras, o mecanismo de ação da acitretina dá-se por inúmeras vias, resultando em ativação ou inibição de uma grande quantidade de genes.^{6,7} Desta forma, considerando-se o efeito farmacológico da acitretina em várias entidades dermatológicas, o conceito dos receptores nucleares ainda não explica contundentemente seu mecanismo de ação.⁸

Os efeitos farmacológicos e terapêuticos da acitretina ocorrem em função da regulação de várias funções biológicas, atribuídas aos mesmos, tais como: a indução de apoptose celular; o efeito anti-queratótico, reduzindo a velocidade de renovação celular; o efeito imunomodulador, não ocasionando imunossupressão; efeito anti-inflamatório, inibindo a quimiotaxia de neutrófilos, produção de leucotrienos

e a incorporação do ácido araquidônico aos lipídios dos queratinócitos; ações na proliferação, diferenciação e coesão celular; efeitos antiacneico e antiseborreico; efeitos na matriz extracelular, e na prevenção e controle de neoplasias.^{9,10}

ACITRETINA NA PSORÍASE

Na psoríase, a acitretina é atualmente o único retinoide sistêmico aprovado e comercializado. Encontra-se disponível no Brasil na relação de medicamentos de alto custo, fornecida pelo Ministério da Saúde, em cápsulas de 10 e 25mg.

Os melhores resultados da acitretina na psoríase são encontrados nas formas pustulosa localizada e generalizada, bem como na forma eritrodérmica,^{11,12} nas quais é considerado o fármaco de primeira linha terapêutica, pois as lesões remitem mais rapidamente, em monoterapia, do que a maioria das outras terapias.¹³

POSOLOGIA E MANEJO TERAPÊUTICO

Normalmente, utiliza-se a acitretina na dose de 0,25 a 0,6mg/kg/dia, aumentando-se conforme a resposta terapêutica e os efeitos adversos. As melhores respostas ocorrem do terceiro ao sexto mês do tratamento. Embora o aumento da dose relacione-se com a melhor resposta terapêutica, o mesmo também é acompanhado de maior incidência de efeitos adversos. Vale ressaltar que uma das principais razões da interrupção do tratamento dá-se em função de uma piora inicial, com surgimento de novas lesões e aumento da extensão e da inflamação das lesões preexistentes, poucos dias após o início até o final do segundo mês do mesmo, com doses mais elevadas, de 0,5 a 1mg/kg/dia.^{13,14,15} Tal piora pode ser evitada com o uso do esquema terapêutico de baixa dose inicial e aumento progressivo da mesma, não necessitando, no entanto, suspender o tratamento, uma vez que a piora apresenta remissão em poucas semanas.¹⁶

Na psoríase em placa, a remissão total das lesões ocorre em cerca de 30% dos casos. Já a diminuição do PASI, a qual ocorre em 60 a 70% (no PASI

50) e em 30 a 40% (no PASI 75), depende da dose e duração do tratamento. Em resumo, 50% dos casos apresentam melhora significativa, porque as placas tornam-se mais finas, menos escamosas e eritematosas, enquanto 20% dos casos são considerados falhas terapêuticas 17, 18.

A remissão completa das lesões de psoríase com o uso da acitretina requer a estratégia da associação da mesma a outras modalidades terapêuticas, cujas respostas são avaliadas no quadro abaixo:

A acitretina é o único fármaco para tratamento sistêmico da psoríase cuja dose se ajusta mais em função da tolerância clínica do que da eficácia terapêutica. A estratégia da dose inicial baixa, com aumento progressivo, resulta em menor incidência e gravidade dos efeitos adversos, com maior aderência dos pacientes ao tratamento.

Antes de introduzir a acitretina, faz-se necessária, além da avaliação clínica, a solicitação dos seguintes exames complementares: hemograma completo com plaquetas; transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas; colesterol total, HDL, LDL e triglicérides; glicemia; ureia e creatinina; beta-HCG em mulheres na idade fértil; radiologia do estado ósseo, na intercorrência clínica indicativa de osteopenia e radiologia da idade óssea e mensuração do crescimento em crianças e adolescentes.

Na manutenção do tratamento, os exames complementares devem ser repetidos na seguinte periodicidade: hemograma completo com plaquetas – anualmente; transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas – a cada 15 dias nos primeiros 3 meses, e trimestralmente em seguida; colesterol total, HDL, LDL e triglicérides – a cada 15 dias nos primeiros 3 meses, e trimestralmente

Quadro I: Associações terapêuticas da acitretina na psoríase

Associação: Acitretina +	Efeito terapêutico da associação
Tópicos: Corticosteroides, Calcipotriol, Antralina	A associação de um destes agentes com acitretina resulta em melhor resposta que a acitretina isolada, bem como permite uma menor dose da mesma. ^{19,20}
PUVA (Re-PUVA) e UVB (Banda larga e banda estreita) Ambos os esquemas com a acitretina, iniciada 14 dias antes da fototerapia.	Tais associações resultam numa aceleração da remissão das lesões, em comparação com a acitretina isolada, bem como uma redução na dose da acitretina e da radiação acumulada. ^{21,22}
Metotrexato	Tal associação resulta em melhor resposta nos casos de difícil controle com a acitretina isolada, embora apresente maior risco de hepatotoxicidade, do que ambos os fármacos isoladamente. ¹⁹
Biológicos	Embora ainda pouco relatada na literatura, tal associação pode ser promissora, uma vez que não eleva a imunossupressão acarretada pelos biológicos isoladamente. ^{23,24,25}
Ciclosporina	Tal associação, útil em formas graves e resistentes à acitretina isoladamente, por acarretar um maior risco de toxicidade da ciclosporina, faz-se de forma sequencial: na primeira fase, inicia-se com a ciclosporina; na segunda fase, introduz-se a acitretina, e retira-se, lentamente, a ciclosporina; na terceira fase, mantém-se somente a acitretina. ¹⁹

em seguida; glicemia - anualmente; ureia e creatinina - anualmente; beta-HCG em mulheres na idade fértil - mensalmente, até pelo menos 2 anos após a suspensão do fármaco; radiologia do estado ósseo, na intercorrência clínica indicativa de osteopenia - anualmente; radiologia da idade óssea e mensuração do crescimento em crianças e adolescentes - anualmente.

O uso da acitretina na infância justifica-se nos casos que não respondem ao tratamento tópico e à fototerapia, sendo indispensável, no entanto, o monitoramento da toxicidade óssea, na periodicidade definida acima.

Já em mulheres na idade fértil, o uso da acitretina tem sua indicação em casos que necessitem indispensavelmente da mesma, em virtude da sua teratogenicia. Para tanto, além da periodicidade da realização do beta-HCG preconizada acima, as mulheres devem assinar termo de consentimento e serem orientadas a usar método contraceptivo até 3 anos após a suspensão do fármaco. Tanto mulheres quanto homens, em uso de acitretina, não devem doar sangue durante o tratamento e após 1 ano da suspensão.

CONTRAINDICAÇÕES

São contraindicações da acitretina, a gestação, mulheres que pretendem engravidar um mês antes,

durante ou até 3 anos após a suspensão do fármaco; que não tolerem ou não desejem usar anticoncepcionais; em amamentação; ou que apresentem reações de hipersensibilidade a componentes presentes na cápsula da acitretina (parabenos).^{13,26}

As contraindicações relativas são: leucopenia; insuficiências hepática ou renal; crianças; ideação suicida; hipercolesterolemia moderada a grave; hipertrigliceridemia, pseudotumor cerebral.^{13,26}

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso da acitretina deve ser evitado, ou usado com cautela, quando associado aos seguintes fármacos/agentes químicos, devido aos efeitos resultantes da interação medicamentosa, conforme o quadro abaixo.^{7,19, 20, 27}

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos da acitretina apresentam-se com incidência e gravidade relacionadas à dose do fármaco e à susceptibilidade de cada paciente. Desta forma, tais efeitos podem ser controlados com a redução da dose ou mesmo a suspensão do fármaco.²⁸

São classificados em: agudos e crônicos, podendo ser mucocutâneos, sistêmicos e laboratoriais, conforme descritos abaixo:^{16, 29, 30, 31}

Quadro II: Interações medicamentosas da acitretina

Associação: Acitretina +	Efeitos da interação medicamentosa
Álcool	Aumento da conversão da acitretina em etretinato aumento da toxicidade hepática
Metrotexato	Aumento da toxicidade hepática
Derivados da vitamina A	Hipervitaminose A
Tetraciclina, minociclina e doxiciclina	Hipertensão intracraniana
Inibidores da enzima CYP3A4 (azóis e macrolídeos)	Aumento dos níveis plasmáticos e da toxicidade da acitretina
Indutores da CYP3A4 (rifampicina, fenitoina, carbamazepina)	Diminuição dos níveis plasmáticos, da eficácia terapêutica e da toxicidade da acitretina
Competidores da CYP3A4 (ciclosporina)	Aumento dos níveis plasmáticos e da toxicidade da ciclosporina e acitretina
Anovulatórios à base de progesterona	Redução da eficácia do anovulatório

Efeitos adversos agudos:

- Mucocutâneo: xerose com prurido; queilite; ressecamento de mucosas em boca, olhos e nariz, podendo levar a epistaxe; fragilidade cutânea; descamação palmoplantar; fotossensibilidade; blefarocconjuntivite e úlcera da córnea; sensação de colante em palmas e plantas; tecido granulomatoso e lesão tipo granuloma piogênico; eflúvio telógeno e rarefação capilar; fragilidade ungueal com amolecimento, paroníquia e onicólise; infecção por *Staphylococcus aureus*.

- Sistêmico: mialgia; artalgia; anorexia, náusea, diarreia e dor abdominal; cefaleia; fadiga, irritabilidade ou depressão; redução da visão noturna; fotofobia e ceratite; depressão; hepatite medicamentosa; pancreatite; gota.

- Laboratorial: elevação de TGO, TGP, fosfatase alcalina, LDH, e bilirrubinas hepáticas; elevação de colesterol total, LDL, VLDL e triglicérides com diminuição do HDL; trombocitose e trombocitopenia; elevação de CPK; hipercalcemia.

Efeito adversos crônicos:

- Mucocutâneo: alopecia e ressecamento de olhos

- Sistêmico: calcificação do ligamento espinhal anterior e posterior; calcificação do tendão e ligamento extraespinhal; osteoporose, mais comum em ossos longos; fechamento prematuro das epífises; espessamento do periósteo; miopatia.

Considerando a frequência e a gravidade dos efeitos adversos citados, merecem vigilância contínua e controle, principalmente, as alterações mucocutâneas; a hiperlipidemia, fundamentalmente, nos indivíduos com obesidade, diabetes, hiperlipidemia familiar, alcoolismo, tabagismo e uso de medicamentos como betabloqueadores e diuréticos tiazídicos^{32, 33}; hepatite e elevação de enzimas hepáticas, as quais, embora raras, apresentam um maior risco nos indivíduos alcoólatras, diabéticos, obesos e em uso de medicamentos hepatotóxicos³¹; alterações esqueléticas, as quais, embora sejam atribuídas mais

ao uso da isotretinoína que da acitretina, merecem monitoramento, principalmente, os casos com história pessoal ou familiar de osteoporose, idade avançada e em uso de medicamentos desmineralizantes.^{34, 35}

TERATOGENIA

Sendo classificada como categoria X pelo Food and Drug Administration (FDA), com alto risco para o feto, independente do benefício, a acitretina está contraindicada em gestantes e mulheres que pretendem engravidar durante o tratamento. Atualmente, ainda não se tem nenhuma dose mínima segura durante a gestação. O período crítico de malformações pelo uso de retinoides inicia-se no 15º dia após a fecundação e persiste até o final do primeiro trimestre. Embora não haja relato de malformação causada por retinoides quando o usuário dos mesmos tenha sido o parceiro masculino, recomenda-se que o homem que esteja tentando ter filhos evite o uso dos retinoides.³⁶

Na gravidez, os efeitos provocados pelo uso dos retinoides decorrem de alterações na diferenciação inicial e na migração das células da crista neural, resultando na chamada “embriopatia retinoide” a qual, caracteriza-se pelas seguintes alterações:^{36, 37, 38}

Craniofaciais:

Fenda palatina; assimetria da face; micrognatia; atresia do canal auditivo; microftalmia; microcefalia; anomalias das glândulas parótidas e tímica.

Cardiovasculares:

Interrupção do arco aórtico; hipoplasia da aorta; transposição dos grandes vasos; tetralogia de Fallot; comunicação do tronco arterial; defeito do septo ventricular supracristal; artéria subclávia retroesofageana direita.

Sistema nervoso central:

Retardo mental; dificuldade na integração motor-visual; hidrocefalia; agenesia cortical; hipoplasia cerebelar.

Outras:

Atresia vaginal; estreitamento do canal anal; alterações esqueléticas em membros superiores e inferiores.

CONCLUSÃO:

Em resumo, excluída a possibilidade de gravidez, com seleção apropriada do paciente e monitorização adequada, a terapia com acitretina não costuma ser acompanhada de efeitos colaterais maiores. Pode proporcionar ao paciente tempo de remissão

mais prolongado, quando comparada a metotrexato e ciclosporina. Hiperlipidemia e toxicidade hepática são controláveis com repetição de exames e ajustes nas doses, dando-se mais atenção aos pacientes que apresentam indicadores de síndrome metabólica. A acitretina, além de não ser imunossupressora, reduz a ocorrência de cânceres cutâneos em pacientes submetidos a medicações potencialmente carcinogênicas, tornando-se excelente opção para terapia de manutenção de longa duração, sobretudo para idosos. □

REFERÊNCIAS

1. Wolbach SB, Howe PR. Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. *J Exp Med.* 1925; 42: 753-78.
2. Bollag W, et al. The development of retinoids in dermatology; in: *Retinoid Therapy*, 1983; 1-7, Ed. W.J. Cunliffe, A.J. Miller. Lancaster.
3. Giguere V, Ong, ES, Segui P et al. Identification of a receptor for the morphogenretinoic acid. *Nature* 1987, v. 330, 624-629.
4. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 25-33.
5. Bouvy ML, Sturkenboom MC, Cornel MC, et al. Acitretin (Neotigason). A review of pharmacokinetics and teratogenicity and hypothesis on metabolic. *Pharm Weekbl Sci.* 1992 apr 24; 14(2):33-7.
6. Bebbis P (Acitretine) *Ann Dermatol Venerol.* 2001 jun-jul; 128 (6-7); 737-47.
7. Baran R. Etretinate therapy. *Arch Dermatol.* 1984 aug; 120(8): 993.
8. Lohnes D, Dierich A, Ghyselinck N, et al. Retinoid receptors and binding proteins. *J Cell Sci Suppl.* 1992; 16: 69-76.
9. Van de Kerhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update the use of retinoids in dermatology. *Dermatol ther.* 2006 sep-oct; (19) 252-63.
10. Ethan-Quan HN, Wolverton S. Systemic retinoids. In: Wolverton SE (ed.) *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, Philadelphia: WB Saunders, 2001: 269-310.
11. Arechald A, Saurat JH. Management of psoriasis the position of the retinoid drugs. *Bio drugs.* 2000; 13: 327-33.
12. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, et al. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 18:655-62.
13. Ling MR. Acitretin: optimal dosing strategies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 199 sep; 41 (3 pt2): 13-7.
14. Lee CS, Koo J. A Review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 aug; 6(10): 1725-34.
15. Consenso Brasileiro de Psoríase . 2009.
16. Berbis P [Acitretine]. *Ann Dermatol Venerol.* 2001 jun-jul; 128 (6-7): 737-45.
17. Lowe NL. When systemic retinoids fail to work in psoriasis. In: Saurat JH (ed.). *Retinoids: 10 Years On*. Basel: Karger, 1991 :341-9.
18. Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica.* 1988;176:182-90.
19. Roenigk HH, Jr. Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1999 sep; 41 (3pt 2): 18-21.
20. Rim JH, Park JY, Choe YB, et al. The efficacy of calcipotriol + combination therapy of psoriasis: comparison with acitretina monotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(7): 507-10.
21. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica.* 1988; 177:218-24.
22. Leibold M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41: 22-4.
23. Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2005 mar; 24(1): 37-45.

24. Smith ER, Riddle C, Menter MA, et al. Combining systemic retinoids with biologic agent for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol*. 2008 may; 47(5):514-8.
25. Gisond P, Del Giglio M, Cotena C, et al. Combining etanercept and acitretina in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol*. 2008 jun; 158 (6): 1345-9.
26. Menter A, Korman NJ, Elments CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the Academy of Dermatology*. 2009 Sep; 61(3): 451-85.
27. Gollinick HP, Dummer U. Retinoids. *Clin Dermatol*. 1997 sep-out; 15 (5): 799-810.
28. Geiger JM. Efficacy of acitretina in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2003 apr-may; 8(4): 1-3,7.
29. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. High-dose treatment with vitamin A analogues and risk of fractures. *Arch Dermatol* 2010: 478-82.
30. Halverstam CP, Zeichner J, Lebwohl M. Lack of significant skeletal changes after long-term, low-dose retinoid therapy: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg*. 2006 nov-dec; 10(6):291-9.
31. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol*. 1999 sep;41 (3 Pt 2):7-12
32. Vahluist C, Selinus I, Vessby B. Serum lipid changes during acitretina (etretin) treatment of psoriasis and palmoplantar pustulosis. *Acta Derm Venerol*. 1998; 68(4): 300-5.
33. Shalita AR. Lipid and teratogenic effects of retinoids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1988 jul; 19(1 Pt 2): 197-8.
34. DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, et al. Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol*. 1995 nov; 131(11): 1263-7.
35. McMullen EA, McCarron P, Irvine AD, et al. Association between long-term acitretin therapy and osteoporosis: no evidence of increased risk. *Clin Exp Dermatol*. 2003 may; 28(3): 307-9.
36. Heckel S, Favre R, Weber P et al. Teratogenic of retinoids. A case and new review of the literature. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1993; 22(1): 43-7.
37. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985 Oct3; 313 (14): 837-41.
38. de Die-Smulders CE, Stukenboom MC, Veraart J, et al. Severe limb defects and craniofacial anomalies in a fetus conceived during acitretin therapy. *Teratol*. 1993 may-jun; 15(3): 193-202.
39. Orfanos CE et al. The retinoids – a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 34. 1987: 459.

CAPÍTULO 8

Ciclosporina

Jesus Rodriguez Santamaria¹

Tania F. Cestari²

Mariana Soirefmann³

¹ Professor Assistente de Dermatologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Curitiba-UFPR.
Coordenador do Ambulatório de Psoríase do Hospital de Clínicas de Curitiba.
Coordenador do Ambulatório de Fototerapia do Hospital de Clínicas de Curitiba.
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

² Professora Associada de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul(UFRGS). Chefe do Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas de Porto Alegre-UFRGS.
Coordenadora do Setor de Fotomedicina, Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre.
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

³ Mestre em Ciências Médicas da UFRGS.
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia

Introdução

As propriedades imunossupressoras da ciclosporina foram demonstradas no início da década de 70, e logo passou a ser utilizada como medicação imunossupressora nos transplantes de órgãos. Atualmente, as indicações se estenderam e a ciclosporina é usada também para controlar doenças inflamatórias em vários órgãos, como: pele, articulações e trato gastrointestinal.^{1,2,3}

Os relatos da utilização da ciclosporina, no tratamento da psoríase começaram a ser publicados no final da década de 1970, logo após um melhor entendimento da fisiopatogenia da doença.^{4,5} Em 1986, foi publicado o primeiro estudo clínico randomizado, duplo cego, que demonstrou a eficácia da medicação na psoríase.⁶ Estes resultados se repetiram, em diversos outros relatos, comprovando a hipótese da etiologia autoimune da doença, que é mediada por linfócitos T, citocinas e outras células inflamatórias.^{7,8}

Mecanismo de ação

A ciclosporina é um peptídeo derivado do fungo *Tolypocladium inflatum* gams.

A maioria dos dados sobre a ciclosporina refere-se ao uso da formulação original (Sandimmun®), caracterizada por baixa biodisponibilidade, com grande variação interindividual e intra-individual. Este fenômeno deve-se à alta lipofilicidade da ciclosporina, sendo a sua absorção influenciada por fatores como o fluxo de bile, a dieta e a motilidade gastrointestinal.⁹ A principal vantagem da medicação é que, ao contrário dos outros imunossupressores citotóxicos como a azatioprina, a ciclosporina não induz mielossupressão importante nas doses utilizadas em dermatologia (máximo 5 mg/kg/dia).¹⁰ A disponibilidade da ciclosporina depende primariamente da atividade da proteína transportadora intestinal p-glicoproteína (P-Gp) e da atividade hepática da família 3A, do sistema citocromo P-450 (CYP3A).¹¹ Sua ação supressora depende da formação de complexos, com a imunofilina citosólica, a ciclofilina. O complexo atua inibindo a atividade da enzima intracelular calci-

neurina fosfatase, a qual participa no processo de regulação da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T.^{12,13} Uma dessas proteínas, o fator nuclear de células T ativado (NF-ATc), desloca-se para o núcleo e se liga à região promotora de genes, relacionados às citocinas, induzindo à transcrição e à secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais quais: IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, TNF α e Interferon γ que atuam ativando células T, em diversas doenças inflamatórias, inclusive na psoríase. Com o bloqueio do NF-ATc, todo o processo de transcrição fica inibido, prejudicando a formação de citocinas.^{12,11}

A ciclosporina também é parcialmente responsável pela inibição da liberação de histamina pelos mastócitos e pelo mecanismo de inibição de várias moléculas de adesão celular.¹⁴ A diminuição na expressão das moléculas de adesão, nos capilares endoteliais da derme, nas lesões de psoríase, reduz a migração das células T e dos neutrófilos. A ciclosporina age ainda através de efeito inibitório, nas células apresentadoras de antígenos, como as células de Langerhans e dendríticas, as quais são os principais agentes estimuladores das células T. Não há evidências concretas até o momento de que a ciclosporina tenha algum efeito antiproliferativo direto nos queratinócitos.¹²

Efeitos Adversos

A incidência e a gravidade dos efeitos adversos da ciclosporina no tratamento da psoríase parecem estar relacionados à dose cumulativa e/ou à duração do tratamento.¹⁵ Os mais comuns são: nefrotoxicidade, hipertensão arterial sistêmica e risco de malignidade.^{13,15,16}

Os efeitos renais são dose-dependentes e ocorrem, quase exclusivamente, nas exposições contínuas, ou com doses superiores a 5 mg/kg/dia.¹⁵ A hipertensão arterial deve ser tratada com a suspensão da ciclosporina ou com medicações anti-hipertensivas (bloqueadores do canal de cálcio, preferencial-

mente),¹³ nos casos onde este sintoma é discreto ou quando a relação risco-benefício for favorável à manutenção da medicação.¹² A maior parte das alterações, na função renal, causadas pelo uso da ciclosporina é rapidamente revertida com a sua suspensão. 2 O potencial de malignidade é relacionado a tumores de pele (não melanoma) e tumores de tecido linfóide. O risco é relacionado ao tempo de exposição ao medicamento e à dose utilizada,¹² sendo maior, em pacientes que já fizeram terapia com PUVA.^{2,17,18}

Outros efeitos adversos, associados à ciclosporina, incluem sintomas gastrointestinais, tais como: diarreia, náuseas e vômitos, sintomas neurológicos centrais e periféricos (cefaleia e parestesias), fadiga e hiperplasia gengival, geralmente, leves e autolimitados.^{12,13,15} A hipertricose, também frequente, tende a piorar com o tratamento prolongado e não resolve espontaneamente.¹³

Interações medicamentosas

Algumas medicações aumentam os níveis séricos da ciclosporina, incluindo: aciclovir, amiodarona, anfotericina, bomocriptina, cefalosporinas, cimetidina, claritromicina, corticosteroides, diltiazem, doxiciclina, eritromicina, estatinas, fluconazol, furosemida, gentamicina, inibidores da protease (siquenavir), itraconazol, cetoconazol, metoclopramida, nicardipina, nifedipina, norfloxacin, quinolonas, contraceptivos orais, diuréticos tiazídicos, ranitidina, tobramicina, verapamil e varfarina. Outras, como: carbamazepina, ácido valproico, rifampicina, fenitofina, fenobarbital, ticlopidina e nafcilina reduzem os níveis séricos da ciclosporina. Há medicamentos que aumentam o risco de nefrotoxicidade, se utilizadas concomitantemente à ciclosporina, entre eles estão: o aciclovir, a cimetidina, o cotrimoxazol, a gentamicina, o cetoconazol, a ranitidina e o diclofenaco.^{13, 15,19,20} (Tabela I)

Indicações

A ciclosporina está indicada em pacientes adultos e imunocompetentes com psoríase vulgar mode-

rada a grave, extensa ou incapacitante, que falharam em responder a, pelo menos, uma terapia sistêmica (PUVA, metotrexate, retinoides).^{8,13} É também recomendada para as situações em que a terapia sistêmica está contraindicada ou não foi bem tolerada,²¹ na psoríase pustulosa disseminada¹⁶ e na artrite psoriática,¹⁶ quando esta não responder aos anti-inflamatórios convencionais não esteroides (AINEs). A ciclosporina é efetiva em todas as formas de psoríase, e tem rápido início de ação, particularmente quando utilizada em altas doses.²¹

Contraindicações

As contraindicações ao uso da ciclosporina são: anormalidades na função renal, hipertensão arterial sistêmica não-controlada, malignidades, amamentação, tratamentos concomitantes com PUVA, UVB, coaltar e radioterapia. O uso deve ser evitado se o paciente apresenta infecção ativa e/ou imunodeficiência. A ciclosporina não é totalmente contraindicada na gestação (categoria C), se bem que possa estar associada a trabalho de parto prematuro e baixo peso ao nascimento (ver secção específica).^{15,21}

Cuidados no tratamento

Entre os fatores que devem ser observados antes de instituir o tratamento com a ciclosporina estão: hipertensão preexistente, idade avançada, condições inflamatórias renais e anormalidades na absorção da medicação.² O paciente deve ser submetido a exame físico completo, incluindo: a verificação de sua pressão arterial e os principais exames laboratoriais a serem solicitados são: creatinina, ureia nitrogenada sérica, magnésio, potássio, ácido úrico, hemograma, colesterol e triglicérides, função hepática.^{13,15,16}

É recomendável que o paciente seja monitorado, quanto ao surgimento de efeitos adversos e malignidades, além de realizar os exames laboratoriais citados anteriormente, a cada duas semanas, nos primeiros três meses de tratamento e após, mensalmente.^{13,15} Mesmo que, após completar o tratamento, os pacientes devam ser avaliados pelo risco potencial de malignidades.¹⁵

Tabela 1: Medicamentos que interferem com a ciclosporina⁵⁴

<p>Medicações que aumentam os níveis de ciclosporina</p> <p>Antifúngicos: cetoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol</p> <p>Diuréticos: furosemida, tiazídicos, inibidores da anidrase carbônica</p> <p>Antagonistas do canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, verapamil</p> <p>Corticoides: altas doses de metilprednisolona</p> <p>Antieméticos: metoclopramida</p> <p>Antibióticos: macrolídeos, fluorquinolonas</p> <p>Antiarrítmicos: amiodarona</p> <p>Antimaláricos: cloroquina e hidroxicloquina</p> <p>Medicamentos anti-HIV: ritonavir, indinavir, asquinariv, nelfinavir</p> <p>Antidepressivos: fluoxetina, sertralina</p>	<p>Retinóides: bexaroteno</p> <p>Outros: ticlopidina, bosentan</p>
<p>Medicações que diminuem os níveis séricos de ciclosporina</p> <p>Antibióticos: nafcilina, rifabutin, rifampicina, rifapentina,</p> <p>Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valpróico</p> <p>Análogos da somatostatina: octreotídeo</p>	<p>Medicações que podem aumentar o risco de toxicidade renal</p> <p>AINH: diclofenaco, naproxen, sulindac, indometacina</p> <p>Antifúngicos: cetoconazol, anfotericina B</p> <p>Antibióticos: ciprofloxacina, vancomicina, gentamicina, tobramicina, trimetoprim</p> <p>Agentes alquilantes: melfalan</p> <p>Outros: antagonistas do receptor H2 da histamina, tacrolimus</p>
	<p>Medicações cujo nível aumenta quando tomadas concomitantemente com ciclosporina</p> <p>Bloqueadores do canal de cálcio: diltiazem, nicardipina, verapamil</p> <p>Medicações para disfunção erétil: sildenafil, tadalafil, vardenafil</p> <p>Estatinas: atorvastatina, lovastatina, sinvastatina</p> <p>Benzodiazepínicos: midazolam, triazolam</p> <p>Outros: prednisolona, digoxina, colchicina, diclofenaco, bosentan</p>

Dose

Ciclosporina é considerada uma das substâncias mais rápidas e eficazes na terapia da psoríase em placas moderada a grave em adultos.¹¹

A dose inicial de ciclosporina, recomendada pela maioria dos autores, é de 2,5 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. Esta dose pode ser aumentada gradualmente, a cada 2 a 4 semanas, em 0,5 a 1 mg/kg/dia, até a dose máxima de 5 mg/kg/dia.^{2,15} Preferencialmente, devem ser prescritos cursos breves e intermitentes, com tempo médio de 12 semanas de duração. Melhoras rápidas e significativas em 80 a 90% dos pacientes foram vistas com doses de 2,5 – 5mg/kg/dia utilizadas por 12–16 semanas.² Dependendo da dose, 50 a 70% dos pacientes tratados com 2,5 a 5,0mg/kg/dia obtiveram remissão parcial (PASI 75) e 30 a 50% remissão completa (PASI

90), após 12 semanas.¹¹

Contudo, a medicação deve ser suspensa nos pacientes que falham ao responder a doses máximas de ciclosporina em 6 semanas de tratamento.¹⁵ A terapia continuada pode ser considerada no tratamento de manutenção da remissão, em uma pequena proporção de pacientes com psoríase recalcitrante.²

Terapias Associadas com Ciclosporina

A terapia combinada na psoríase é baseada na associação de medicamentos com mecanismos de ação distintos, permitindo doses menores do que as habituais e eficácia sinérgica ou aditiva com redução da toxicidade e dos efeitos adversos.^{16,21}

A combinação de ciclosporina com metotrexato pode ser prescrita para aumentar o efeito terapêutico e minimizar os efeitos adversos, que poderiam resultar do uso por longo tempo de um único agente.^{21,22}

Tabela II: Sumário (ciclosporina)

Controle recomendado de parâmetros	História clínica/ exame físico: pele e mucosas, sinais de infecção, sintomas neurológicos ou gastrointestinais, pressão arterial Laboratório: hemograma, creatinina, ácido úrico, potássio. Função hepática, urinálise
Dose inicial recomendada	2,5 -3,0 (máximo 5) mg/kg/dia, divididas em 2 doses diárias
Dose de manutenção recomendada	Terapia curta (8-16 semanas) até a melhora, com redução da dosagem 0,5mg/kg a cada 2 semanas ou Terapia contínua em longo prazo, com redução da dosagem - 50mg - a cada 4 semanas, após a semana 12 e aumento de 50mg se houver recaída. Duração total máxima de 2 anos
Expectativa de início do efeito clínico	4 semanas
Média de resposta	Dose-dependente, após 8-16 semanas com 3mg/kg, PASI 90 em 30 a 50% e PASI 75 em 50-70% dos pacientes
Contraindicações importantes	Absolutas: insuficiência renal, hipertensão arterial não controlada, infecções não controladas, doenças malignas (em atividade ou prévias, particularmente hematológicas e cutâneas com exceção do carcinoma basocelular) Relativas: disfunção hepática, gravidez, lactação, uso concomitante de medicações que interagem com a ciclosporina, uso concomitante de fototerapia ou PUVA terapia prévia com dosagem cumulativa >1000 J/cm2, uso concomitante de agentes imunossupressores, retinoides ou uso prévio, em longo prazo, de metotrexato
Efeitos adversos importantes	Insuficiência renal, aumento da pressão arterial, insuficiência hepática, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia, hipertricose, hiperplasia gengival, tremores, parestesias
Interações com drogas importantes	Verificar uso de drogas concomitantes
Outros	Risco aumentado de carcinoma espinocelular em pacientes de psoríase que receberam fototerapia excessiva. Moderadamente efetiva e não aprovada para artrite psoriásica

Aydin et al conduziram um estudo prospectivo com 20 pacientes, nos quais foram administrados, concomitantemente, metotrexato intramuscular, em dose semanal de 10 mg e ciclosporina, na dose de 3,5 mg/kg/dia, dividida em duas doses iguais. A duração média da terapia de combinação foi de 9,5 semanas. Houve resposta boa ou excelente, em 70% dos pacientes, todavia alguns deles saíram do estudo, por

falha terapêutica ou por perda de seguimento. Em determinados pacientes, a melhora foi mais rápida do que o esperado, o que pode significar que esta combinação seria particularmente útil, no controle das exacerbações agudas.²²

A combinação de ciclosporina e acitretina pode ser empregada,¹³ com a possível vantagem de a acitretina limitar o surgimento de lesões malignas e pré-

malignas, induzidas pela ciclosporina.¹⁶ A avaliação dos níveis de colesterol e de triglicérides deve ser rotineira, já que ambas medicações estão associadas com o aumento dos níveis de lipídios.¹⁶

Feliciane et al²³ conduziram um estudo em 21 pacientes com psoríase ungueal. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um deles recebeu como tratamento a combinação de ciclosporina com calcipotriol tópico (aplicado duas vezes ao dia) e o outro, apenas ciclosporina, durante 3 meses.

No grupo com a terapia combinada, 79% dos pacientes melhoraram a aparência clínica das lesões ungueais; no grupo que recebeu apenas ciclosporina, essa melhora ocorreu em 47% dos casos.

A terapia rotacional tem o objetivo de minimizar os riscos de toxicidade cumulativa, através da troca de uma terapia para a outra, antes do agente inicial alcançar níveis potencialmente tóxicos.²¹ Ao utilizar micofenolato mofetil com ciclosporina, o esquema foi razoavelmente bem sucedido, em um estudo conduzido por Davidson et al.²⁴ Outros agentes têm sido adicionados a ciclos de tratamento com ciclosporina, incluindo fumaratos, sulfasalazina e novos biológicos. O último grupo pode oferecer uma alternativa à manutenção do tratamento, após a indução de remissão, por cursos pequenos de ciclosporina.^{2,25,26} A combinação de ciclosporina e etarcepte foi utilizada em pacientes que tiveram piora do quadro clínico, havendo rápida melhora das lesões.²⁷ Embora os agentes biológicos não tenham sido associados à nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade, seu potencial de imunossupressão deve ser considerado se eles forem adicionados à ciclosporina.²¹ O infliximabe e o adalimumabe têm sido utilizados em pacientes com ciclosporina, porém existem poucos dados publicados sobre estas combinações. A terapia sequencial é realizada colocando-se em diferentes tratamentos, de forma seriada, para ampliar a melhora inicial, com menor toxicidade em longo prazo. Um dos regimes propõe o tratamento inicial com ciclosporina para alcançar rápida remissão das lesões, seguido por terapia de manutenção com acitretina,¹⁶ incorporan-

do, meses depois, a terapia com PUVA ou UVB se necessário.²⁸ O uso de ciclosporina, em combinação com PUVA, é usualmente contraindicado pelo aumento do risco de câncer, principalmente, de carcinoma epidermoide.^{16,21} As terapias imunossupressoras associadas à fototerapia UVA não são recomendadas, entretanto, a fototerapia com UVB, de faixa estreita é preferível ao PUVA. A administração de imunossupressores deve ser feita, por períodos curtos de tempo, em pacientes com alta exposição cumulativa ao PUVA.² Pacientes com fototipo I e II necessitam de controles mais rigorosos e o uso de imunossupressores não é indicado para indivíduos que tiveram melanoma ou carcinoma epidermoide. No entanto, a prescrição de metotrexato, retinoides e fumaratos, antes ou depois da terapia com ciclosporina, é permitida e retinoides orais podem ser úteis no controle das lesões malignas ou pré-malignas, induzidas pela combinação de PUVA com ciclosporina.²⁹ Os ésteres do ácido fumárico não devem ser usados, concomitantemente, com a ciclosporina, por causa de o maior risco de dano renal.³⁰

Risco/ Benefício

A ciclosporina produz rápida melhora das lesões da psoríase, e o risco/ benefício é considerado aceitável para tratamentos de curta duração, preferencialmente, cursos intermitentes, por até 12 semanas.^{13,15}

Situações Especiais

Infância

Na infância, a psoríase não é rara. Cerca de 40% dos adultos com psoríase relatam que o início da doença ocorreu na infância.³¹ Em um estudo de revisão de 1.262 casos de psoríase infantil na Austrália, 345 dos pacientes tinham menos de 2 anos de idade.³² O uso da ciclosporina, na psoríase infantil, tem poucas referências. Por ser uma substância imunossupressora e provocar efeitos adversos, não é comumente prescrita para crianças. Porém, tem provado ser eficaz e bem tolerada no tratamento de crianças com outras dermatoses, como a dermatite

atópica grave.³ Entre os efeitos adversos que podem ocorrer em crianças, em uso da ciclosporina, encontram-se os linfomas e outros tipos de cânceres. Em crianças com doenças dermatológicas usando entre 2,5 a 10 mg/kg/dia, os efeitos adversos mais notados foram: náusea, vômitos, hipertricose, hipertensão leve e mudança moderada na função renal, porém, ainda dentro dos limites normais. Outros efeitos relatados foram: dor abdominal, infecções respiratórias, foliculite, infecção por vírus varicela-zoster, infecção do trato urinário, sudorese, perda de apetite, alopecia, hipoproteinemia com edema, tremores, parestesias, hiperplasia gengival, dor de cabeça e perda de peso.³ A maioria deles foi reversível após a retirada temporária da ciclosporina, ou redução da dose administrada. Não foram observados efeitos colaterais relacionados à função hepática, parâmetros hematológicos ou desenvolvimento da criança. É importante lembrar que relativamente poucas crianças têm sido tratadas com ciclosporina, e que a ausência de efeitos adversos descritos nesta população não significa que eles não ocorram.³ A administração de vacinas, contendo vírus vivo, pode potencializar a replicação do vírus, aumentar os efeitos colaterais da vacina e/ou reduzir a resposta humoral do paciente a antígenos. A imunização, quando em uso de ciclosporina, deve ser realizada, somente, após revisão hematológica. O intervalo entre a retirada da medicação e a restauração da capacidade do paciente em responder à vacina, depende da dose utilizada e da doença subjacente, sendo estimado como de 3 meses a 1 ano. Vacina oral de poliovírus não deve ser utilizada em membros da família nem em pessoas próximas ao paciente.³³

Gravidez e amamentação

Cerca de 75% das mulheres com psoríase tem menos de 40 anos,^{34,35} estando em idade reprodutiva. Em muitas pacientes, a gravidez afeta positivamente as manifestações da doença³⁶, sendo que a maioria dos autores afirma que há melhora espontânea da

psoríase, em 30% a 40% das gestações.

Esta melhora pode estar associada à regulação negativa do sistema imunológico, mediada pelos hormônios produzidos na gravidez, principalmente, a progesterona, que impede resposta imune da mãe contra o feto.³⁷ Em cerca de 10% a 20% das gestações, a psoríase piora durante a gravidez, podendo inclusive surgir artrite psoriática.³⁸ Em 40% a 90% das pacientes podem haver exacerbação no período pós-parto.³⁷

O tratamento da psoríase na gravidez é difícil, porque muitas das substâncias disponíveis são potencialmente danosas e, até as aparentemente inócuas só devem ser utilizadas se os benefícios compensarem os potenciais riscos para o feto. 38,390 tratamento envolve uma progressão ordenada dos medicamentos, considerando a sua segurança e eficácia.⁴⁰

Dos agentes orais disponíveis para o tratamento da psoríase grave, a ciclosporina, categoria C, parece ser o mais seguro para mulheres com potencial para engravidar^{41,42} pois o metotrexato e os derivados do ácido retinoico são classificados pelo FDA como medicamentos de categoria X, formalmente contraindicados em gestantes, por serem teratogênicos.

Ainda que a ciclosporina não pareça ser teratogênica, pode ocorrer parto prematuro e baixo peso ao nascer.²¹

Alguns estudos mostraram segurança, quanto ao uso de ciclosporina durante a gravidez, para tratamento de impetigo herpetiforme e outras dermatoses, em doses de 3 a 5mg/dia.^{43,44}

Apesar da falta de maior experiência de uso da ciclosporina na gravidez, é possível que os benefícios nos casos graves de psoríase compensem os riscos.⁴⁵

Amamentação deve ser evitada enquanto utilizar ciclosporina. Mulheres em amamentação devem receber terapêutica alternativa.

Idosos

Em idosos, a terapia sistêmica deve ser reservada para casos graves e extensos (envolvimento de

mais de 10% da superfície corporal) e/ ou que não responderam ou não aderiram ao tratamento tópico, para as formas eritrodérmica e pustulosa, artrite psoriática e psoríase ungueal grave (acrodermatite de Hallopeau).¹⁰

A população geriátrica é bastante predisposta aos efeitos adversos, induzidos pela ciclosporina, como a nefrotoxicidade, por causa da fibrose intersticial e atrofia tubular renal, hipertensão, hipertriglicéridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hiperglicemia e infecções. Desequilíbrio eletrolítico, como: hipercalemia e hipomagnesemia, cefaleia, tremores, hiperplasia gengival e hipertricose, também são comuns nos idosos.⁴⁷ Assim, a ciclosporina deve ser administrada, somente em cursos curtos de tratamento (4 – 12 semanas), principalmente, nos períodos de exacerbação da doença. A dose de início deve ser menor (1,25 – 2 mg/kg/dia) do que a usualmente utilizada (3–5 mg/kg/dia).⁴⁸ Nos idosos obesos é prudente calcular a dose baseada no peso ideal do paciente e não no seu peso atual, pois os efeitos adversos são mais comuns em obesos. A dose deve ser gradualmente reduzida, antes do final do tratamento, para que não haja exacerbações agudas após a suspensão da medicação.⁴⁹

Várias condições, algumas frequentes em pacientes idosos, constituem contraindicações ao uso de ciclosporina.

Essas incluem: hipertensão descontrolada, tolerância reduzida à glicose, hiperlipidemia, doença renal, infecções agudas, infecção crônica ativa ou evidência de infecção prévia, por vírus da hepatite B ou C e história de câncer. Após a instituição do tratamento, a pressão sanguínea, os níveis de creatinina sérica e eletrólitos devem ser medidos semanalmente. Os demais exames devem ser solicitados a cada duas semanas, até o término do tratamento. Se os níveis de creatinina se elevarem, de forma persistente (em 3 medidas no período de 1 semana), a ciclosporina deve ser suspensa ou sua dosagem reduzida para 0,5–1 mg/kg/dia. Se continuarem elevados, após 2 semanas, suspender a medicação. Depois que os

valores retornarem aos basais, a ciclosporina pode ser reiniciada, na dose anteriormente utilizada. A dose de ciclosporina deve ser reduzida (para 0,5–1 mg/kg/dia), se duas medidas consecutivas da pressão arterial forem indicativas de hipertensão, em paciente previamente normotenso. Caso a pressão arterial se mantiver alta, apesar da redução da dose, inicia-se a terapia anti-hipertensiva (preferencialmente nifedipina) ou suspender a ciclosporina.^{41,42}

Malignidade

Como droga imunossupressora a ciclosporina está associada a um risco aumentado de distúrbios linfoproliferativos e outros tumores malignos, especialmente cutâneos. A frequência parece estar associada à extensão e duração da imunossupressão e outras terapêuticas prévias ou concomitantes, como: a fototerapia e o metotrexato.

Pacientes com psoríase vulgar que receberam um grande número de sessões de fototerapia (especialmente doses altas de PUVA, i.e. > 1000J/cm²) têm um risco aumentado de câncer de pele, particularmente, o carcinoma espinocelular. Em um estudo em pacientes que receberam PUVA previamente, o uso de ciclosporina aumentou em 7 vezes o risco de carcinoma espinocelular.⁵⁰

Infecção

Da mesma forma que outras terapêuticas imunossupressoras, a ciclosporina está associada a um risco aumentado para infecções bacterianas, parasitárias, virais e fúngicas, bem como por patógenos oportunistas. Em geral, o risco de infecções em pacientes com psoríase vulgar fazendo uso de ciclosporina não é significativo. Pacientes com artrite psoriásica, que, em geral, tomam outros imunossupressores, apresentam um risco aumentado para infecções.

Ciclosporina tem sido contraindicada em pacientes com infecções crônicas, como hepatite C e HIV, por causa de sua forte natureza imunossupressora. Estudo recente demonstrou que a ciclosporina suprime a replicação do HCV in vitro e pode, portan-

to, não exacerbar a infecção por HCV quando utilizada no tratamento da psoríase, em pacientes com doença concomitante.⁵¹ O uso de ciclosporina em paciente com psoríase pustulosa e infecção por HCV não produziu alterações da função hepática.⁵² Em estudo recente, 20 pacientes com infecção por HCV e concomitante crioglobulinemia mista, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide ou artrite psoriásica, trata-

dos com ciclosporina e corticoides, tiveram carga viral do HCV RNA diminuída significativamente após 6 meses de terapêutica.⁵³ Terapia tópica e UVB são terapêuticas de primeira linha para pacientes com psoríase e infecção por HCV, enquanto os inibidores do TNF são opções de 2ª linha. A ciclosporina pode ser considerada de 3ª linha. Em pacientes que tenham infecção por HIV, ela é contraindicada. □

REFERÊNCIAS

1. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, Shupack J, Weinstein G. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39: 464-75.
2. Griffiths C.E.M, Dubertret L, Ellis C.N, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150 (Suppl. 67): 11-23.
3. Dadlani C, Orlow S J. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: Review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 316-40.
4. Mueller W, Hermann B: Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979 301:555.
5. VanHoof JP, Leunissen KML, Staak WVD, Cyclosporin and psoriasis. *Lancet* 1985; 1:335.
6. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA*. 1986; 256: 3110-6.
7. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000; 4: 40.
8. Berth-Jones J. The use of cyclosporin in psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2005; 16: 258-77.
9. Smith SG. Neoral (cyclosporin) in dermatology: technical aspects. *Br J Dermatol* 1996; 135 Suppl. 48: 2-4.
10. Yosipovitch G and Tang MBY. Practical management of psoriasis in the elderly. *Drugs & Aging* 2002; 19: 847-63.
11. Reich C, Rosenbach T, Mohr J. Cyclosporine. *JDDG* 2007; supplement 3 (volume 5): 36-45
12. Ho VC. The use of cyclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol*. 2004; 150 Suppl 67: 1-10.
13. Mrowietz U, Ruzicka T. Cyclosporin A for psoriasis. *Dermatol Ther* 1999;11:60-6.
14. Feldman SR, Garton R. Cyclosporin in psoriasis: how? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18: 250-3.
15. Naldi L, Griffiths C.E.M. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005; 152: 597-615.
16. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-30.
17. Paul CF, Ho VC, McGeown C et al. Risk of malignancies in psoriasis treated with cyclosporine: a 5-year cohort study. *J Invest. Dermatol* 2003; 120: 211-6.
18. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 358: 1042-5.
19. Workshop of the Research Unit of the Royal College of Physicians of London; Department of Dermatology, University of Glasgow; British Association of Dermatologists. Guidelines for management of patients with psoriasis. *BMJ* 1991; 303: 829-35.
20. Koo J, Lee J. Cyclosporine: what clinicians need to know? *Dermatol Clin* 1995; 13: 897-907
21. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S59-69.
22. Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanlı A. Y. Methotrexate and cyclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:520-4.
23. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, et al. Nail Psoriasis: Combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 122-5.
24. Davison SC, Morris-Jones R, Powles AV, Fry L. Change of treatment from cyclosporin to mycophenolate mofetil in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 405-7.
25. Mrowietz U. Advances in systemic therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 362-7.

26. Mrowietz U. Treatment targeted to cell surface epitopes. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 591–6.
27. Lima HC, Kubo E, Rosas F, Santamaria J. Combining biologics and cyclosporine. Pôster 3372. Electronic Posters. Meeting AAD, San Francisco, 2009.
28. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S25–8.
29. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 644–50.
30. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for the therapeutic use. The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. *Br J Dermatol* 1999; 141:424–9.
31. Rogers M. Childhood psoriasis. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 404–9.
32. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:188–98.
33. MICROMEDEX Thomson Health Care. USPDI - Drug Information for the Health Care Professional 21 st ed. Volume 1. MICROMEDEX Thomson Health Care, Englewood, CO. 2001. Content Reviewed and Approved by the U.S.Pharmacoepial Convention, Inc., p. 1137
34. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002; 6: 561-70.
35. Barker J. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321–5.
36. Dunna SF, Finlay AY. Psoriasis: improvement during and worsening after pregnancy. *Br J Dermatol* 1989; 120: 584.
37. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, et al. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol* 1996; 35:169.
38. McHugh NJ, Laurent MR. The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 50–2.
39. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 281–5.
40. Spuls PI, Bossuyt PM, van Everdingen JJ, et al. The development of practice guidelines for the treatment of severe plaque-form psoriasis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1591–6.
41. Feldman S. Advances in psoriasis treatment. *Dermatol Online J* 2000; 6: 4.
42. Koo YM. Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the United States. *J Dermatol* 1999; 26: 723–33.
43. Imai N, Watanabe R, Fujiwara H, Ito M, Nakamura A. Successful treatment of impetigo herpeticiformis with oral cyclosporine during pregnancy. *Arch Dermatol* 2002; 138: 128-9.
44. Finch TM, Tan CY. Pustular psoriasis exacerbated by pregnancy and controlled by cyclosporin A. *Br J Dermatol* 2000; 142: 582-4.
45. Koo YM. Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the United States. *J Dermatol* 1999; 26:723–33
46. Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, et al. Long term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 623-9.
47. Griffiths CE. Systemic and local administration of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1242-7.
48. Bonifati C, Carducci M, Mussi A, D'Auria L, Ameglio F. Recognition and treatment of psoriasis. Special considerations in elderly patients. *Drugs & Aging* 1998; 12: 177-90.
49. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis: Pt 2. systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-61.
50. Nast A, Boeshncke WH, Mrowietz U et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG* 2012; 10 (Suppl. 2): S1–S95
51. Oton E, Barcena R, Castillo M, Barreales M, Blesa C, Moreno-Planas JM, et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens on viral load and liver histology. *Transplant Proc* 2006;38:2499-501.
52. Bomm L, Zimmermann C, Souto R, Bressan A, Gripp A. Use of cyclosporin in a patient with hepatitis C and pustular psoriasis. *An Bras Dermatol* 2011, 86(4, Suppl. 1), 193-195
53. 111. Miura H, Itoh Y, Matsumoto Y, Tani M, Tanabe N, Isonokami M, et al. Long-term administration of cyclosporin A to HCVantibody-positive patients with dermatologic diseases. *Int J Dermatol* 1999;38:310-4.
54. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4):643-59

CAPÍTULO 9

Imunobiológicos

Luna Azulay-Abulafia¹

Alexandre Gripp²

Igor Brum Cursi³

Paulo Antônio Oldani Felix⁴

¹ Professora Adjunta da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Professora Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Gama Filho
Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Preceptora do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia do Instituto de Dermatologia Professor Rubem Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro e da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

² Professor Assistente de Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro/UERJ
Chefe de enfermagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ
Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense/UFF
Responsável por um dos ambulatórios de Imunossuppressores e Imunobiológicos do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

³ Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia Professor Substituto do Serviço de Dermatologia do HUPE/UERJ
Médico Dermatologista do Ambulatório de Biológicos do Serviço de Dermatologia do HUPE/UERJ

⁴ Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Dermatologista do Hospital dos Servidores do Estado -MS/RJ
Responsável pelo ambulatório de psoríase do HSE-MS/RJ

INTRODUÇÃO

Os agentes biológicos são moléculas de natureza proteica, tamanho molecular relativamente grande, semelhantes a proteínas animais ou humanas, susceptíveis à digestão, por isso administradas por via parenteral (subcutânea, intramuscular ou intravenosa) e não oral. São proteínas recombinantes, criadas por engenharia genética, que podem ser: anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes. Nas duas primeiras categorias, estão incluídos os novos medicamentos já aprovados para o tratamento da psoríase e da artrite psoriásica no Brasil. Eles bloqueiam, neutralizam ou antagonizam alvos específicos do processo inflamatório.

Os anticorpos monoclonais podem ser: quiméricos, humanizados ou humanos. Os primeiros são obtidos combinando a parte variável de uma imunoglobulina (Ig), oriunda de rato, e a parte constante de origem humana; os humanizados são gerados através da substituição de aminoácidos individuais por sequências específicas de anticorpos monoclonais murinos, num arcabouço humano, e os humanos são gerados através da engenharia genética em ratos, de onde são obtidas sequências específicas de anticorpos. Esses anticorpos se ligam tanto ao TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) circulante, quanto ao transmembrana (adalimumabe e infliximabe) ou à subunidade p40 da IL12/IL23 (ustequinumabe).

Já as proteínas de fusão são resultado da união da porção Fc - constante de uma IgG humana - com o domínio extracelular de um receptor de superfície de células com atividade imune. Essa molécula, assim constituída, se liga a receptores complementares da superfície de outras células imunes, bloqueando a ligação da verdadeira molécula participante do curso da resposta normal (alefacepte), ou se liga a citocinas, como o TNF- α circulante, a linfotóxina α e ao TNF- α da membrana celular (etanercepte).

Desse modo, tanto os anticorpos monoclonais como as proteínas de fusão bloqueiam a emissão dos sinais necessários para a propagação da resposta imune.

A nomenclatura dos biológicos se baseia na utilização de sufixos que identificam a sua natureza: anticorpo monoclonal ou proteína de fusão.

- ximabe = anticorpo monoclonal quimérico
- zumabe = anticorpo monoclonal humanizado
- umabe = anticorpo monoclonal humano
- cepte = proteína de fusão

Os agentes biológicos utilizados no tratamento da psoríase foram desenhados para agir segundo diferentes estratégias:

- Estratégia I: Depleção das células T e subconjuntos das células T.
- Estratégia II: Bloquear a ativação das células T e/ou sua migração até o tecido.
- Estratégia III: Desvio imune das células T e modificação do equilíbrio Th1/Th2.
- Estratégia IV: Bloqueio das citocinas inflamatórias, entre elas o TNF- α e IL-12/23.

As proteínas de fusão atuam tanto no bloqueio da ativação linfocitária (alefacepte), quanto no bloqueio de citocinas como o TNF- α solúvel (etanercepte). Os anticorpos monoclonais podem ligar-se tanto a citocinas (infliximabe, adalimumabe, ustequinumabe) quanto a receptores da superfície de células (efalizumabe), este último retirado do mercado.

Principais Agentes Biológicos na Psoríase e Suas Indicações

No Brasil, apenas o adalimumabe, o infliximabe e o etanercepte têm seu uso aprovado para o tratamento da psoríase em placa e da artrite psoriásica. O ustequinumabe está aprovado, até o momento, somente para o tratamento da psoríase em placa.

Agentes Biológicos Usados na Psoríase e Artrite Psoriásica Adalimumabe (Humira®)

A) EFICÁCIA

O adalimumabe (Humira®) é um anticorpo monoclonal totalmente humano, antiTNF- α , pronto

Agentes biológicos e suas indicações na psoríase

	Alefacepte	Adalimumabe	Etanercepte	Infliximabe	Ustequinumabe
Psoríase	✓	✓	✓	✓	✓
Artrite Psoriásica	-	✓	✓	✓	-

Ausente no Brasil

para uso, não necessitando de reconstituição. Deve ser usado por via subcutânea, na dose inicial de 80mg, seguida de uma dose de 40mg, uma semana após. Na sequência, deverá ser usado 40mg a cada 14 dias.

O estudo champion mostrou uma queda de, em média, 8,4 e 10,8 no DLQI, nas semanas 12 e 16, respectivamente nos pacientes tratados com adalimumabe, 79,6 % deste grupo também atingiu o PASI 75 após 16 semanas de uso.

No estudo REVEAL, foram incluídos 1212 pacientes, dos quais 814 receberam adalimumabe e 398 o placebo. Na semana 16, 71% do grupo que recebeu adalimumabe atingiu PASI 75, contra 7% do grupo placebo. Esses pacientes continuaram em estudo aberto, recebendo adalimumabe por mais três anos, demonstrando a manutenção dos resultados e a segurança do uso do medicamento.

O adalimumabe está indicado como monoterapia, porém, na prática, ele é frequentemente empregado em combinação com outros tratamentos sistêmicos para psoríase, sendo o metotrexate o mais utilizado.

Seu uso está aprovado no Brasil para o tratamento da psoríase, da artrite psoriásica, da artrite reumatoide, da espondilite anquilosante e da artrite reumatoide juvenil e da doença de Crohn.

B) SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

O evento adverso mais frequente do adalimumabe é a reação no local da injeção. É descrito aumento de infecções, sendo as mais frequentes, as das vias aéreas e as do trato genito-urinário. Raros casos de anafilaxia foram descritos, assim como alterações hematológicas (trombocitopenia).

O adalimumabe pode induzir à formação de anticorpos antinúcleo (FAN e antids DNA) e, raramente, síndrome lúpus-like.

Burmester analisou 71 estudos clínicos, nas várias indicações de adalimumabe, (AR, PsA, EA, ARJ, PsO, DC) incluindo 23.458 pacientes, com acompanhamento por até 12 anos e demonstrou que as taxas de mortalidade foram menores, em todos os grupos tratados com adalimumabe, do que esperados para a população geral. As taxas de infecções só foram maiores nos grupos de AR e DC. Destaca-se a

celulite nos pacientes com psoríase (0,3/100 pacientes por ano), e, nos casos de artrite psoriásica, a infecção urinária (em 0,4 pacientes por ano) como as mais frequentes. Desde a implementação da triagem e da profilaxia para tuberculose, respectivamente em 1998 e 1999, a incidência caiu de 1,5/100 para 0,2/100 pacientes.

A taxa de malignidade foi semelhante à esperada, na população geral, porém o câncer de pele não melanoma foi mais frequente, nos grupos de AR, PsO e DC. A incidência de linfoma foi aumentada no grupo de AR, mas dentro do esperado, em pacientes com AR e sem terapia antiTNF. A Insuficiência cardíaca congestiva foi relatada em quatro pacientes com psoríase.⁷

Em geral, os efeitos colaterais foram de leve intensidade, como reação no local da injeção e infecções das vias aéreas superiores. Na psoríase, os estudos mostram perfil de segurança e eficácia semelhante ao da AR, ainda que o número de pacientes tratados seja inferior.

Etanercepte (Enbrel®)

A) EFICÁCIA

O etanercepte (Enbrel®) é uma proteína de fusão humanizada, que consiste em uma porção extracelular do receptor de 75 kilodáltons (kDa) do TNF- α , ligada à porção Fc de uma IgG1. É um bloqueador competitivo somente do TNF- α solúvel não se ligando ao transmembrana, o que lhe confere bom perfil de segurança. É usado, na artrite reumatóide, desde 1998, sendo sua administração feita via subcutânea, autoaplicada. É comercializado em frascos de 25 mg e 50 mg.

Verificou-se, em estudo multicêntrico, que a dose de 50mg duas vezes por semana, foi mais eficaz do que a dose de 50 mg por semana, por isto, atualmente, o protocolo para o tratamento da psoríase indica o uso da dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguido de 25mg, duas vezes por semana. Está aprovado para o tratamento da psoríase e da artrite psoriásica, sendo efetivo em ambas.

O estudo CRYSTEL, em 2008, comparou a eficácia e segurança do uso contínuo e intermitente do etanercepte na psoríase, durante 24 semanas, demonstrando que, em ambos os grupos, houve melhora do PASI, PGA (physician global assessment) e da taxa de satisfação do paciente, porém o grupo que recebeu a medicação continuamente obteve melhores resultados; os pacientes que receberam etanercepte de forma intermitente mantiveram a resposta com a reintrodução do tratamento, dados já demonstrados por Moore et al. (JAAD 2007) e Gordon et al (J. dermatol treatment. 2006)

No estudo PRESTA, publicado em 2010, o parâmetro utilizado foi o de PGA para avaliar a resposta ao tratamento. Inicialmente, os pacientes foram randomizados em dois grupos: um utilizando 50mg, uma vez por semana (n= 373) e o outro, 50mg, duas vezes por semana (n=379), em injeção subcutânea. Após 12 semanas, todos passaram a receber 50mg, uma vez por semana, por mais 12 semanas. Daqueles pacientes que receberam 50mg, duas vezes por semana, 46% (176/379) tiveram a avaliação do PGA como “limpo” ou “quase limpo”, comparado com 32% (119/373), do grupo tratado com 50mg, uma vez por semana (P<0.001).

No estudo PRISTINE, publicado recentemente, os pacientes foram autorizados a usar medicações tópicas para áreas especiais, tais quais: o couro cabeludo, virilhas e as axilas, de acordo com o que ocorre na vida real. A posologia foi de 50mg, uma vez por semana, ou 50mg, duas vezes por semana, nas primeiras 12 semanas. A partir daí, todos os pacientes passaram a 50mg por semana. A melhora no PASI foi, respectivamente, de 58.5% e 74.1% na semana 12, e 70.7% e 81.3%, na semana 24. Apesar de permitidos, os tópicos foram empregados em menos do que 28% dos casos.

O etanercepte é o único medicamento biológico com avaliação de eficácia e segurança, em longo prazo, para pacientes pediátricos (4-17 anos) com psoríase em placa, moderada a grave. A dose indicada é de 0,8 mg/kg, uma vez por semana. Estudos

mostram que 89% dos pacientes atingiram PASI 50, 61% o PASI 75 e o PASI 90 ocorreu em 30% dos pacientes. Esses resultados são baseados numa população de 182 crianças tratadas por 96 semanas, onde também se verificou, raros eventos adversos sérios, que não foram relacionados com o uso da medicação.

O etanercepte foi aprovado na Europa para ser usado em psoríase infantil, acima de oito anos de idade. No Brasil, a medicação é aprovada para crianças a partir de 4 anos para artrite idiopática juvenil.

B) SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

O evento adverso mais frequente do etanercepte é a reação no local de injeção. O uso de antiTNF está relacionado ao aumento de risco de infecções, porém os estudos não demonstraram diferenças com o grupo placebo.

O perfil de segurança do etanercepte, em longo prazo, vem se mostrando bom. Ortonne et al acompanharam 60 pacientes em uso de etanercepte, durante 24 semanas. Os eventos adversos (EA) relacionados como frequentes (>10%) foram a nasofaringite e a cefaleia. Houve dois EA sérios, um paciente com câncer de pulmão, porém já apresentava alteração radiológica prévia e outro com infarto agudo do miocárdio, em paciente com história familiar de doença cardiovascular e com outros fatores de risco.² Cinco pacientes descontinuaram o tratamento por EA. Neste estudo, não foram descritos infecções sérias.

Papp et al avaliaram 506 pacientes que participaram de estudos clínicos randomizados durante quatro anos. Foi demonstrado que o etanercepte apresentou eficácia mantida e perfil de segurança favorável, sem toxicidade cumulativa por quatro anos.³

Neste estudo, não foi observado a ocorrência de tuberculose ou linfoma, e as taxas de exposição ajustada para todos os eventos adversos apresentou queda a cada ano de tratamento. Os eventos adversos mais sérios foram infarto agudo do miocárdio (0,6 eventos por 100 pacientes por ano) e carcinoma

basocelular (0,3 eventos por 100 ipacientes por ano). As taxas de malignidades foram semelhantes às esperadas para população geral.

O registro RATIO demonstrou o aumento de risco, de duas a três vezes, para o desenvolvimento de linfomas, em pacientes tratados com antiTNF por três anos, mas este incremento é semelhante ao esperado para pacientes com doenças inflamatórias. Os pacientes em uso de anticorpos monoclonais (adalimumabe e infliximabe) apresentaram maior risco de desenvolvimento de linfomas, com OR de 4.7 (1.3–17.7) e 4.1 (1.4–12.5), respectivamente, quando comparados com o etanercepte.

Em outro estudo, 92 pacientes tratados com etanercepte foram acompanhados, pelo menos, por 48 semanas e não foi constatado nenhum caso de tuberculose ou infecção oportunista. A taxa de malignidades não foi superior à esperada na população, mas foram encontrados dois casos de melanoma, vale ressaltar que ambos haviam utilizado fototerapia e ciclosporina por longos períodos.

Infliximabe (Remicade®)

A) EFICÁCIA

O infliximabe (Remicade®) é um anticorpo monoclonal quimérico, que se liga especificamente ao TNF- α , tanto solúvel quanto o de membrana. Na psoríase, a dose é de 5 mg/kg, com aplicação endovenosa. Depois da sua adequada diluição, deve ser infundido lentamente por, no mínimo, 2 horas, repetindo-se a infusão 2 e 6 semanas após, na fase de indução e, a cada oito semanas, em esquema de manutenção. A melhora da psoríase ocorre logo nas primeiras semanas do seu uso. Pelo seu rápido início de ação, é indicado, especialmente, em quadros graves, tanto cutâneos quanto articulares, nos quais se necessite de pronta ação terapêutica. O infliximabe pode ser usado juntamente com o metotrexato.

Como a dose do infliximabe é calculada pelo peso real do paciente, permite o tratamento individualizado. Desta forma, os pacientes obesos podem obter melhor resposta terapêutica que em outras tera-

pias com doses fixas.

O resultado do estudo SPIRIT (JAAD 2004) mostra PASI 75 em 88% dos pacientes, na semana 10, na dose de 5mg/kg/dose. No estudo SPIRIT 2 (BR J Dermatol 2005), foi avaliado o impacto da medicação na qualidade de vida dos pacientes, ocorrendo uma queda de, em média, 10 pontos no índice de qualidade de vida (DLQI) na 10ª semana de tratamento.

O estudo confirmou a melhora na qualidade de vida dos pacientes usando a dose de 5mg/kg, na semana 10, e esta redução foi mantida na semana 24. Nesse mesmo estudo, 88% dos pacientes tratados com infliximabe 5mg/kg alcançaram PASI 75 na décima semana de tratamento. Além da melhora do PASI, houve a melhora no NAPSI, descrito por Reich (índice de gravidade ungueal da psoríase), um dos índices de comprometimento ungueal da psoríase. Outro estudo, realizado no Japão, com infliximabe em monoterapia, confirmou os achados de melhora, tanto da psoríase cutânea quanto da ungueal

No estudo EXPRESS II, após o período de indução, os pacientes foram randomizados em dois esquemas terapêuticos, comparando o tratamento contínuo ou intermitente, favorecendo o tratamento contínuo.

Por ser um anticorpo monoclonal quimérico e, por isto, apresentar maior imunogenicidade, a perda de resposta terapêutica encontrada nos pacientes tratados com infliximabe, se deva a formação de anticorpos anti-infliximabe neutralizantes. Nesses casos o uso de imunossuppressores, o mais frequentemente usado é o metotrexate, associados ao infliximabe pode reduzir a formação destes anticorpos, resultando em melhor resposta terapêutica. Quando ocorre a falha terapêutica secundária, deve-se tomar as seguintes atitudes: associar a outras terapias (o mais utilizado é o metotrexato, porém existem relatos de associação com fototerapia, acitretina, ciclosporina), aumentar a dose (existem trabalhos mostrando segurança até 10 mg/kg), diminuir o intervalo das infusões (para 6/6 semanas).

B) SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

As reações infusionais agudas são frequentemente relatadas com o uso de infliximabe. Apesar de na maioria dos casos serem de leve intensidade, com calafrios, cefaleias, náuseas, vômitos e dispneia, as reações anafilatóides podem acontecer e a monitorização, durante e até uma hora após a infusão, é mandatória. As reações são mais frequentes nos pacientes em que a droga é reintroduzida, após interrupção do tratamento, e naqueles que apresentam anticorpos anti-infliximabe. O uso de anti-histamínicos antes da infusão pode controlar estas reações. Reações tardias, do tipo doença do soro, podem ocorrer até 12 dias após a infusão.

A reativação de tuberculose latente, infecções oportunistas e quadros infecciosos graves são relacionados ao uso de infliximabe. O aumento do risco de infecções com o uso de anticorpos monoclonais (adalimumabe e infliximabe) foi semelhante entre eles e superior ao etanercepte.⁸

A hepatotoxicidade é descrita, podendo levar à insuficiência hepática aguda. Também é descrita a formação de anticorpos antinucleares (FAN, antidsDNA) e síndrome lúpus-like. No primeiro caso, não é necessária a suspensão do tratamento, mas, no caso do surgimento de sintomas relacionados a lúpus, é indicada a interrupção.

Ustekinumabe (Stelara®)

A) EFICÁCIA

Recentemente, o ustekinumabe (Stelara®) foi aprovado no Brasil para uso no tratamento da psoríase em placa. É um anticorpo monoclonal humano contra a porção P40 das interleucinas 12 e 23 (IL12 e IL23), que são citocinas que têm importante papel na ligação da resposta imunológica inata com a adaptativa. A inibição destas citocinas impede a diferenciação dos linfócitos T em linfócitos Th1 e Th17, as duas principais vias imunológicas envolvidas na patogênese da psoríase. O ustekinumabe é aplicado por via subcutânea, na dose de 45 mg, na semana 0, 4, e, então, de 12 em 12 semanas, para pacientes

com menos do 90 quilos. Acima deste peso, a dose deverá ser dobrada. O medicamento apresenta comodidade posológica, sendo aprovado, em uso hospitalar, para o tratamento da psoríase em placa.

No estudo PHOENIX I, 766 pacientes foram tratados. Aqueles que receberam a dose de 45mg, 67,1% alcançaram PASI 75, o mesmo acontecendo com 66,4% dos que receberam a dose de 90mg, enquanto, somente, 3,1% do grupo placebo tiveram essa resposta.

No estudo fase III, PHOENIX II, 1230 pacientes foram incluídos. Desses, 66,7% dos que receberam ustekinumabe na dose de 45mg, 75,7% dos que utilizaram a dose de 90mg e 3,7% do grupo placebo, atingiram PASI 75 na 12ª semana. Naqueles pacientes que apresentam resposta parcial ao tratamento, fica a proposta de aumentar a dose para 90mg e/ou diminuir o intervalo das injeções de 12 para 8 semanas. O estudo comparativo entre ustekinumabe e etanercepte (ACCEPT) observou a melhora de PASI 75, na 12ª semana de tratamento, em 67,5% dos pacientes que fizeram uso do ustekinumabe 45mg, em 73,8% dos pacientes com 90mg. Dos pacientes que receberam etanercepte, 50mg duas vezes por semana, 56,8% atingiu aquele resultado.

No estudo realizado com 160 pacientes japoneses portadores de psoríase em placa, onde 8,9% também apresentavam artrite psoriásica e 64,6% tinham comprometimento ungueal, foi observada, na semana 12, a melhora de PASI 75 em 53,5% dos pacientes que fizeram uso de ustekinumabe 45mg, e 61,8% nos que usaram a dose de 90mg semana. Também foi encontrada melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes que usaram ustekinumabe em relação aos que usaram placebo. Não houve diferença significativa com relação à psoríase ungueal, na 12ª semana. Interessante destacar que, em 13,3% dos pacientes, houve tratamento prévio com isoniazida, como profilaxia nos casos de tuberculose latente.

B) SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

Não foi evidenciado o aumento na incidência de eventos cardiovasculares maiores (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e morte por doença cardiovascular), em pacientes em uso de anti-IL12/IL23 e antiTNF, na fase placebo-controlada de 22 estudos clínicos randomizados com 10.183 pacientes.⁹

Nos estudos PHOENIX I e II, foi observado que os percentuais de infecções e eventos adversos sérios foram semelhantes no grupo estudado e placebo.

Foi demonstrado que o ustekinumabe apresentou taxas de infecção comparáveis com o placebo e que estas permaneceram estáveis por três anos. As taxas de infecções sérias, no grupo de 90mg, foi comparável com o placebo e, no grupo de 45mg, estas foram menores. As taxas de malignidades foram semelhantes à esperada para população geral.

Langley demonstrou que as causas para a descontinuação do tratamento com ustekinumabe foram a falta de eficácia em torno de 8% e os eventos adversos em média 9%, em pacientes em uso durante cinco anos. Estes dados foram semelhantes ao relatados por Papp et al.

No estudo PHOENIX I, foi verificado que 5% dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-ustekinumabe, e, no estudo PHOENIX, II foi observado que estes eram mais frequentes nos pacientes com baixa resposta ao tratamento.

Associações com Outras Terapias:

Nas terapias combinadas, doses baixas de duas terapias com diferentes mecanismos de ação, perfil de segurança e farmacocinética, podem aumentar a eficácia e reduzir o risco de eventos adversos. Quando se pensa em utilizar a combinação de tratamentos, deve-se levar em conta a eficácia da combinação e efeitos adversos potenciais.

O uso de combinações de antiTNF e DMARDs é aprovado e bastante utilizados na reumatologia para o tratamento de doenças incluindo a artrite psoriásica, porém os estudos de combinação de antiTNF e tera-

Medicamentos Imunobiológicos Aprovados para o Tratamento da Psoríase.

(Não é possível a comparação entre todos eles, já que não foram realizados estudos com este objetivo.)

Tabela I: Medicamentos imunobiológicos

Medicação	Meia vida	Dose	Eficácia	Contraindicações	Eventos adversos	Exames Pré-tratamento	Monitorização / observações
Adalimumabe (antiTNF- α) Anticorpo mono-clonal.	14 dias	<ul style="list-style-type: none"> Indução (sem 0 e 1): 80mg SC, sem 0 40mg sem 1 Manutenção: 40mg ,14/14 dias 	<p>ESTUDO REVEAL</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 na sem 16 Adalimumabe 71% Placebo 6,5% <p>ESTUDO CHAMPION</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 na sem 16 Adalimumabe 80% MTX 36% Placebo 19% 	<ul style="list-style-type: none"> Infeções (especial atenção à tuberculose) D. desmielinizantes Insuficiência cardíaca congestiva grau III-IV NYHA; Malignidades ou doença linfoproliferativas. 	<ul style="list-style-type: none"> Agravamento de doenças desmielinizantes; Aumento do risco de infecção, (especialmente tuberculose); Pancitopenia Reações no local da aplicação Malignidade ou doença linfoproliferativas; Agravamento de Insuficiência Cardíaca Congestiva. Efeito paradoxal 	<ul style="list-style-type: none"> PPD e Radiografia de tórax, (vide fluxograma) Hemograma Bioquímica Função hepática e renal Sorologias para hepatites e HIV Exame ginecológico Avaliação prostática Atualização do calendário vacinal. 	<ul style="list-style-type: none"> RX de tórax a cada ano; Hemograma, bioquímica, função hepática e renal, a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico; Sorologia para hepatites, HIV Exame ginecológico Avaliação prostática Contraindicada vacinação com micro-organismos vivos
Etanercepte (anti TNF) Proteína de fusão	3 dias	<ul style="list-style-type: none"> Indução (12 sem) 50mg 2x/sem Manutenção: 25mg 2x/sem 	<p>ESTUDO PRESTA</p> <p>50mg /sem</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 na sem 12 36%; PASI 75 na sem 24 62%. <p>100mg/sem</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 na sem 12 55% PASI 75 na sem 24 70% (2010) 	<ul style="list-style-type: none"> Infeções (especial atenção à tuberculose) D. desmielinizantes Insuficiência cardíaca congestiva grau III-IV NYHA; Malignidades ou doença linfoproliferativas. 	<ul style="list-style-type: none"> Agravamento de doenças desmielinizantes; Aumento do risco de infecção, (especialmente tuberculose); Pancitopenia Reações no local da aplicação Malignidade ou doença linfoproliferativas; Agravamento de Insuficiência Cardíaca Congestiva. Efeito paradoxal 	<ul style="list-style-type: none"> PPD e Radiografia de tórax, (vide fluxograma) Hemograma Bioquímica Função hepática e renal Sorologias para hepatites e HIV Exame ginecológico Avaliação prostática Atualização do calendário vacinal. 	<ul style="list-style-type: none"> RX de tórax a cada ano; Hemograma, bioquímica, função hepática e renal, a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico; Sorologia para hepatites, HIV Exame ginecológico Avaliação prostática Contraindicada vacinação com micro-organismos vivos
Infliximabe (antiTNF- α) Anticorpo mono-clonal quimérico.	25 dias	<ul style="list-style-type: none"> Indução (sem 0,2,6) 5mg/kg por infusão Manutenção: 5mg/kg 8/8sem 	<p>ESTUDO SPIRIT</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 na 10ª sem: 88%; Queda de 10 pontos no DLQI na sem 10. <p>ESTUDO EXPRESS</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75, na 10ª sem: 80,4%; Queda de 10 pontos no DLQI na sem 10 e manutenção do DLQI na sem 24. 	<ul style="list-style-type: none"> Infeções (especial atenção à tuberculose) D. desmielinizantes Insuficiência cardíaca congestiva grau III-IV NYHA; Malignidades ou doença linfoproliferativas. 	<ul style="list-style-type: none"> Agravamento de doenças desmielinizantes; Aumento do risco de infecção, (especialmente tuberculose); Pancitopenia Reações no local da aplicação Malignidade ou doença linfoproliferativas; Agravamento de Insuficiência Cardíaca Congestiva. Efeito paradoxal 	<ul style="list-style-type: none"> PPD e Radiografia de tórax, (vide fluxograma) Hemograma Bioquímica Função hepática e renal Sorologias para hepatites e HIV Exame ginecológico Avaliação prostática Atualização do calendário vacinal. 	<ul style="list-style-type: none"> RX de tórax a cada ano; Hemograma, bioquímica, função hepática e renal, a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico; Sorologia para hepatites, HIV Exame ginecológico Avaliação prostática Contraindicada vacinação com micro-organismos vivos
Ustekinumabe (anti IL 12/23) Anticorpo mono-clonal	21 dias	<ul style="list-style-type: none"> Indução: (sem 0 e 4)45mg SC Manutenção: 45mg SC 12/12 sem (em pacientes > 100 kg, dobra-se a dose) 	<p>ESTUDO PHOENIX 1</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 na sem 12; 67% 45 mg 66% 90mg; 3,1% placebo <p>Estudo PHOENIX 2;</p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 na sem 12; 67% 45 mg; 76% 90mg 	<ul style="list-style-type: none"> Infeções ativas Malignidade 	<ul style="list-style-type: none"> Infeções Malignidade 	<ul style="list-style-type: none"> PPD e Radiografia de tórax, (vide fluxograma) Hemograma Bioquímica Função hepática e renal Sorologias para hepatites e HIV Exame ginecológico Avaliação prostática Atualização do calendário vacinal. 	<ul style="list-style-type: none"> RX de tórax a cada ano; Hemograma, bioquímica, função hepática e renal, a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico; Sorologia para hepatites, HIV Exame ginecológico Avaliação prostática Contraindicada vacinação com micro-organismos vivos

PsO psoríase; PsA Artrite psoriásica; ARJ Artrite reumatoide juvenil; AR Artrite reumatoide

pias tradicionais da psoríase são escassos.

A combinação de terapias tradicionais é bastante utilizada, sendo a mais utilizada a foto/fototerapia e a acitretina (RE-PUVA), além da associação de terapias sistêmicas e tópicas. Como um percentual dos pacientes com psoríase não responde satisfatoriamente ou perde a eficácia da terapia antiTNF α com o uso contínuo, ou, ainda, apresenta períodos de exacerbação da doença por motivos variados, as associações com outros tratamentos vêm sendo muito usadas, apesar de existirem muito poucos estudos controlados.^{2,3}

A acitretina é uma droga que, por não apresentar efeitos imunossupressores e ter ação sinérgica, apresenta um forte potencial para o uso em combinação com os biológicos. Foi demonstrado que a resposta PASI 75, na semana 24 do grupo utilizando acitretina 0,4mg/kg/dia e etanercepte 25mg/semana, foi similar ao grupo que utilizou etanercepte 25mg, duas vezes por semana. A acitretina foi utilizada em associação ao adalimumabe e se mostrou eficaz, principalmente em casos com acometimento palmoplantar, onde se sabe que esta apresenta boa resposta. Esta associação é outra boa indicação em pacientes submetidos a inúmeras sessões de fototerapia ou com câncer da pele, já que a acitretina além de não apresentar atividade imunossupressora, pode até diminuir o risco de desenvolvimento de novas neoplasias cutâneas.

A associação de antiTNF com foto ou fototerapia, apesar da preocupação da potencialização do efeito carcinogênico do ultravioleta pelos biológicos, parece ser uma combinação eficaz e segura. A combinação de etanercepte com UVB de banda estreita mostrou-se mais eficaz, clínica, histológica e imuno-histologicamente, na semana 6, que o uso isolado do etanercepte. Em face do alto risco de desenvolvimento de neoplasias cutâneas, apesar de muito eficaz, este esquema deve ter seu uso restrito a curtos períodos de tempo.

A combinação de antiTNF com ciclosporina causa preocupação por causa do risco de imunossu-

pressão grave e desenvolvimento de malignidades. O número de estudos analisando esta associação é pequeno e de curta duração, porém mostram que é muito eficaz e de início de ação muito rápido.

A associação de antiTNF com MTX é aprovada para o uso em doença reumatológicas, incluindo a PsA, porém existem poucos estudos do seu uso na psoríase, apesar de, na prática clínica diária, esta associação já ser bastante utilizada. Já foi demonstrado que ela aumenta a resposta PASI 75, além de melhorar as respostas, em caso de falha terapêutica secundária. Ao utilizar esta combinação, no tratamento da AR, os estudos mostram um perfil de segurança bom, porém os dados, na psoríase, são escassos, devendo ser utilizada com cuidado. Além disso, o uso concomitante de MTX com os anticorpos monoclonais (adalimumabe e infliximabe) reduz a formação de anticorpos neutralizantes, fato que tem grande importância por conta da imunogenicidade, principalmente do infliximabe, por apresentar proteína murina na sua composição, o que pode levar a perda de eficácia.

Pacientes Elegíveis para o Tratamento com Biológicos

Os medicamentos biológicos são indicados em monoterapia, porém, na prática clínica diária, utiliza-se com frequência, em combinação com as terapêuticas tradicionais.

- Ao longo dos anos, vários critérios foram usados para a indicação de medicamentos biológicos.

Segundo o British Association of Dermatologist Guideline (Smith CH Br J Dermatol 2009 161, pp 987–1019), os candidatos ao uso dessas medicações são os pacientes que apresentem:

Doença grave* por seis meses, resistente a tratamento, com indicação de terapia sistêmica;

E um dos seguintes critérios:

Risco ou desenvolvimento de toxicidade à droga;

Intolerância, contraindicação ou falha terapêutica a tratamento clássico;
Doença grave, instável, ou com risco de vida.**

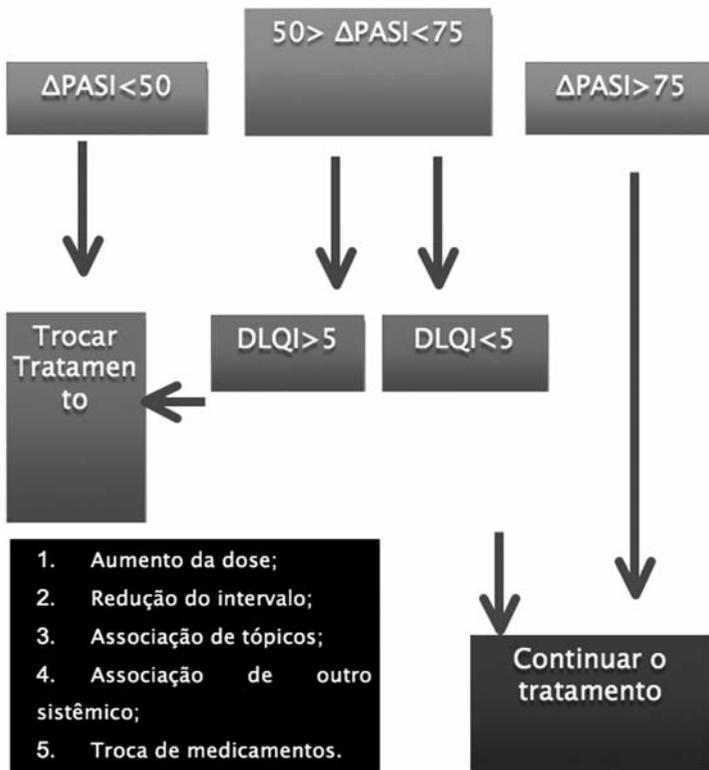
*Psoríase grave é aquela que apresenta PASI>10, DLQI>10 OU BSA>10.

**Falha terapêutica é definida como BSA e/ou PASI inalterado, piorado ou com menos de 50% de melhora, ou DLQI inalterado, piorado ou com diminuição menor do que 5 pontos, em pacientes que estejam sendo tratados de forma correta por três meses (foto ou fotoquimioterapia, 3 vezes por semana, metotrexato subcutâneo ou intramuscular, 25mg/semana, ou ciclosporina, 2,5 a 5mg/Kg/dia).

Na publicação da Sociedade Alemã de Dermatologia intitulado “S3 – Guidelines on the

treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update”(JDDG; 2012 • 10 (Suppl. 2): S1–S95), os biológicos somente devem ser indicados quando as outras terapias já estabelecidas e mais baratas se mostrarem ineficazes ou não toleradas, ou não disponíveis dando atenção ao impacto econômico com o uso dessas drogas . Na referida publicação, acrescenta-se a noção de metas de tratamento, representadas na figura abaixo extraída do documento.

Já o “Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis” publicado na revista da Sociedade Americana de Dermatologia (JAAD VOLUME 58, NUMBER 5 2008) não deixa claros os critérios de elegibilidade para tratamento com imunobiológicos. Na publicação Guidelines of care for the



management of psoriasis and psoriatic arthritis, section 6 (JAAD 65, numero 1, 2011), em pacientes com psoríase, os imunobiológicos são indicados quando uma ou mais terapias tradicionais falham, apresentem efeito adverso ou existam contraindicações.

No consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia (2006/2009) a terapia biológica deveria ser considerada nos seguintes casos:

- 1. Psoríase recalcitrante;**
- 2. Intolerância ou fracasso a terapia sistêmica clássica;**
- 3. Contraindicação a terapia sistêmica clássica;**
- 4. Pacientes com grave deterioração da qualidade de vida e/ou incapacidade física;**
- 5. Artrite psoriásica, especialmente nos casos com destruição articular.**
- 6. Atualmente, o comprometimento articular axial, dactilite e entesite também são indicações do uso precoce dos antiTNF em razão da baixa resposta ao metotrexato e a ciclosporina.**

Avaliação Inicial e Acompanhamento dos Pacientes em Uso de Biológicos

História clínica completa e exame físico:

Enfoque para: contato ou passado de tuberculose, outras infecções, doença desmielinizante, insuficiência cardíaca congestiva e malignidade nos últimos 5 anos, exceto câncer cutâneo não melanoma.

Importante: investigação para tuberculose latente.

Todos os biológicos usados no tratamento da psoríase, principalmente os anticorpos antiTNF- α , podem levar a reativação da infecção pelo *M. tuberculosis*, sendo mandatória uma história detalhada de passado ou contato com tuberculose, além da realização de RX de tórax e PPD. Abaixo o fluxograma para a profilaxia da tuberculose:

Contraindicações:

As contraindicações ao uso dos biológicos são semelhantes para todos os imunobiológicos empregados no tratamento da Psoríase. (vide Tabela)

Situações Especiais

INFECÇÃO:

Além da tuberculose, outras infecções agudas ou crônicas podem ser agravadas ou desencadeadas pelo uso dos biológicos, sendo importante sua detecção precoce, e, muitas vezes, sendo necessária a suspensão dos mesmos para o tratamento das infecções.

Hepatite B

A reativação de HBV pode ocorrer em 20 a 50% dos pacientes HBsAg positivos, recebendo quimioterapia para câncer ou imunossupressores. Um número crescente de casos tem sido descrito em pacientes em uso de antiTNF, tanto em pacientes HBsAg positivo como em pacientes HBsAg negativos com somente anti-HBc positivo. Os quadros clínicos podem ser variados, desde aumento de carga viral com elevação de enzimas hepáticas, até hepatite fulminante.

Além da reativação viral, tem sido descrito a hepatotoxicidade com o uso de infliximabe, associado ou não ao metotrexate, em pacientes com síndrome de Still, AR, EA.

Em todos os pacientes que necessitem de terapia antiTNF, deve-se realizar previamente a sorologia para hepatite B e, caso apresente antígeno de superfície HBV positivo e doença inativa, a terapia antiviral profilática é indicada, iniciando 2 a 4 semanas antes do tratamento com antiTNF. Esses pacientes devem ser monitorados quanto à função hepática e carga viral.

A vacinação HBV deve ser considerada nos pacientes soronegativos, e recomendada em grupos de risco. Como existe a redução da resposta imunológica às vacinas, o controle com sorologia deve ser realizado para garantir que a imunização foi eficaz.

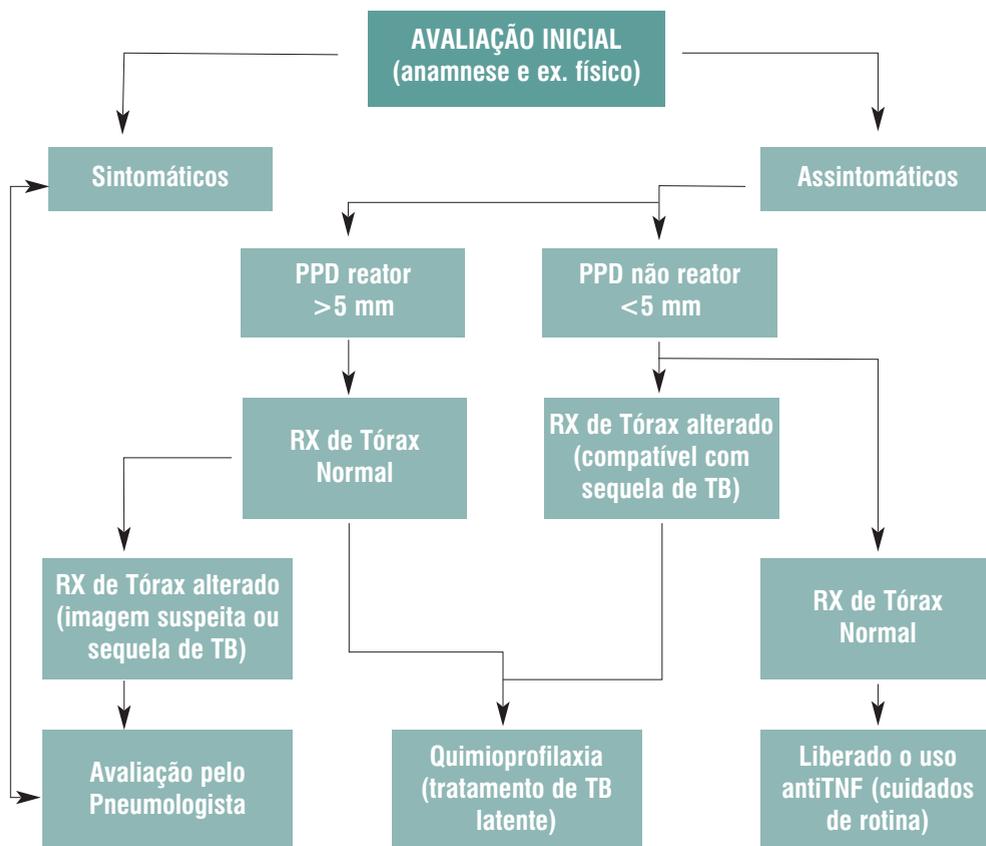
Grade para o acompanhamento:

Abaixo a ficha padrão desenvolvida pelo Grupo Brasileiro de Psoríase, onde estão indicados os dados que devem ser registrados em cada consulta.

GRADE DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL (GBL)	PRE-TRATAMENTO	SEM 0	SEM 2	SEM 4	SEM 6	SEM 8	SEM 12	SEM 24	1 ANO	18 MESES	2 ANOS	3 ANOS
		///	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
BIOLÓGICO/DOSE												
MEDICAMENTO ASSOCIADO												
CUIDADOS PRÉVIOS AO INÍCIO DO TRATAMENTO												
FPD (testes IGRAs* em casos especiais)												
FX DE TÓRAX												
QUIMIOPROFILAXIA PARA TB												
DUM												
MÉTODO ANTICONCEPTIVO												
EXAMES LABORATORIAIS												
EXAMES LABORATORIAIS DE ROTINA												
VHS												
PCR												
FAN												
HEPATITE B												
HEPATITE C												
HIV I E II												
PSA												

GRADE DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL (GBL)	PRE-TRATAMENTO	SEM 0	SEM 2	SEM 4	SEM 6	SEM 8	SEM 12	SEM 24	1 ANO	18 MESES	2 ANOS	3 ANOS
		///	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
AVALIAÇÕES ESPECIALIZADAS												
AV. GINECOLÓGICA												
AV. CARDIOLÓGICA (QUANDO NECESSÁRIO)												
AV. NEUROLÓGICA (QUANDO NECESSÁRIO)												
EXAME FÍSICO												
PESO												
ALTURA												
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL												
PRESSÃO ARTERIAL												
FOTO												
ÍNDICES DE GRAVIDADE DE DOENÇA												
PAS												
FDI												
DLQI												
BSA												
NAPSI												
AV. ARTICULAR												
OBSERVAÇÕES												

Obs: Os espaços em branco são os que devem ser preenchidos nas datas correspondentes.



Hepatite C

O uso de antiTNF nessa população parece ser seguro, inclusive já foi demonstrado que o etanercepte pode ser utilizado como adjuvante no tratamento antiviral do HCV. Alguns estudos mostram que o uso de etanercepte e infliximabe para o tratamento de AR, em pacientes HCV positivos, foi seguro.

A monitorização da função hepática e da carga viral, além da triagem para carcinoma hepatocelular, é mandatória nos pacientes HCV positivos em uso prolongado de antiTNF.

INFECÇÃO PELO HIV

A psoríase não é mais frequente nos pacientes HIV positivos, porém, nesta população, apresenta-se de forma mais grave. A infecção pelo HIV causa imunodepressão e o uso de drogas imunossupressoras é uma preocupação, apesar de o uso das terapias anti-retrovirais reduzir muito a supressão.

O TNF está diretamente envolvido na patogênese do HIV, participando da replicação viral, depleção linfocitária e vários sintomas da doença. Logo, a inibição do TNF poderia, teoricamente, colaborar na melhora dos sintomas e reduzir a replicação viral, mas a inibição do TNF também pode agravar a imu-

nodeficiência, favorecendo o surgimento de infecções oportunistas.

Estudos randomizados, em pacientes HIV positivos, utilizando o etanercepte e o infliximabe não demonstraram eventos adversos associados a nenhum dos dois tratamentos, inclusive em um deles foi demonstrado melhor resposta terapêutica quando o etanercepte foi associado.

O ustekinumabe não foi estudado nesta população.¹

Na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) estudos preliminares mostram que os antiTNF- α são eficazes no tratamento da psoríase e AR associada, sem aumentar as taxas de morbimortalidade pelo HIV.

VACINAÇÃO:

Antes do início da terapia com imunobiológicos, o calendário vacinal deve ser atualizado. A vacinação com micro-organismos vivos atenuados (vide tabela abaixo) deve ser evitada, sendo necessária a suspensão do tratamento antes e após a vacinação, por tempos que variam conforme a meia-vida de cada agente. O tempo necessário da suspensão prévia ainda não está bem estabelecido, mas alguns autores acon-

selham a suspensão de pelo menos o dobro da meia-vida antes da vacinação ou de procedimentos cirúrgicos eletivos. (vide tabela abaixo com a meia-vida dos agentes biológicos). As vacinas inativadas podem ser usadas, porém com risco de imunização incompleta.

Pacientes em uso de etanercepte e infliximabe podem não responder adequadamente à vacinação pneumocócica, sendo indicada a vacinação prévia ao tratamento. Já a vacinação contra influenza se mostrou eficaz apesar dos níveis de anticorpos serem menores nos pacientes em uso de antiTNF- α do que nos tratados com terapias clássicas (Metotrexato, DMARDS).

Recomendações quanto às vacinas e agentes biológicos:

- A vacina anti-influenza parece segura durante a terapia antiTNF;
- A vacina antipneumocócica deve ser administrada pelo menos 2 semanas antes do antiTNF;
- As vacinas antipneumocócica, vacina antimeningocócica e vacina anti-hepatite B devem ser administradas antes do início do antiTNF;
- Considerar a vacina contra hepatite A, em pacientes que moram em comunidades com alta incidência e para homens homossexuais;
- Evitar vacinas de micro-organismos vivos (BCG, caxumba, rubéola, catapora, febre amarela, poliomielite oral) durante a terapia com antiTNFs, rituximabe ou abatacepte;
- Evitar vacinas de micro-organismos vivos por 2 e 3 meses após o tratamento com infliximabe e abatacepte, respectivamente.

CIRURGIAS

Nas cirurgias em pacientes usando biológicos, a conduta a ser tomada ainda não está bem estabelecida. Teoricamente, esses medicamentos podem afetar a cicatrização e a hemostasia, podendo aumentar o risco de infecção pós-operatória. Por outro lado, existem evidências de que cirurgias ortopédicas não

Vacinas vivas atenuadas	Vacinas mortas ou inativadas
Tríplice viral (sarampo, rubéola, caxumba)	Difteria, Tétano
Varicela	Coqueluche
BCG	Hepatite A e B
Febre amarela	Gripe parenteral
Poliomielite oral	Meningococo
Febre tifoide oral	Pneumococo
Cólera Oral	Haemophilus influenza B
Gripe intranasal	Poliomielite parenteral
	Febre tifoide parenteral
	Cólera parenteral
	Raiva
	Encefalite japonesa

estão associadas a maiores taxas de complicações em pacientes com artrite reumatóide tratados com agentes antiTNF, muito embora, essa questão específica também seja controversa.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA E RENAL

Não existem estudos em pacientes portadores de insuficiência hepática e/ou renal, não havendo, portanto, recomendação de dose.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Os medicamentos biológicos antiTNF alfa são considerados Categoria B para gravidez, o que significa que estudos em animais não indicam risco para o feto, mas não há estudos na mulher grávida.

Não são encontrados, na literatura científica, ensaios adequados e bem controlados que avaliem o uso desses medicamentos durante a gestação, especialmente em pacientes portadoras de psoríase ou artrite psoriásica, já que, por motivos éticos, não podem ser realizados. Entretanto, séries de casos descrevem o uso dos biológicos, adalimumabe, etanercepte e infliximabe, em gestantes portadoras de doença de Crohn e artrite reumatoide. Encontramos relato de caso do surgimento da rara síndrome de VACTERL (um acrônimo usado para defeitos nas vértebras, atresia anal, fistula traqueoesofágica com atresia de esôfago e displasia radial), em uma criança nascida de mãe tratada com etanercepte durante a gestação. Alguns autores aconselham o acompanhamento, em longo prazo, das crianças nascidas de mães em uso de biológicos antiTNF para detecção de casos incompletos da síndrome. Estudos mostram que as intercorrências durante a gravidez, em grupo de mulheres expostas aos antiTNF alfa, são semelhantes às aquelas não expostas.

Esses medicamentos só devem ser usados na gravidez quando os benefícios justificarem os potenciais riscos à gestante e ao feto. Mulheres em idade reprodutiva devem ser orientadas a não engravidar durante o tratamento com medicamentos biológicos, apesar de serem classificados como categoria B.

São poucos os dados sobre os antiTNF- α com relação à excreção pelo leite materno. Os níveis de etanercepte no leite materno ficam muito abaixo daquele do soro materno, segundo dois relatos de caso. Com relação ao infliximabe, num relato de caso de três mulheres com doença de Crohn, não foi detectado o medicamento no leite. Já que os antiTNF devem ser usados, de forma injetável, provavelmente, se houver algum nível no leite materno, o medicamento seria inativado. Não é sugerida a interrupção da lactação, com o conhecimento atual.

CONCLUSÕES

Os biológicos são medicamentos de primeira linha, podendo ser considerados como primeira opção terapêutica em casos selecionados. O alto custo desses medicamentos deve ser considerado, porém seus resultados mostram grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, promovendo não somente a melhora física como o bem estar psicossocial.

Atualmente, além dos biológicos em uso, muitas outras drogas similares foram sintetizadas e se encontram em várias fases de estudos clínicos.

Recomendamos o uso de imunobiológicos, em pacientes com psoríase moderada a grave (PASI, BSA ou DLQI > 10) que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância às terapias tradicionais. □

REFERÊNCIAS

1. Krueger GG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*, 2002;46:1-23.
2. Arruda L, Ypiranga S & Martins GA. Tratamento Sistêmico da Psoríase- Imunomoduladores Biológicos. *An Bras Dermatol*, 2004;79:393-408.
3. Callen JP, et al. AAD Consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49(5):897-99
4. Stery W, Barker J, Boehncke W, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *British Journal of Dermatology*, 2004; 151 (suppl. 69): 8-17
5. Callen JP. New psoriasis treatment based upon a deeper understanding if the pathogenesis of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a personal appraisal of their use in practice. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49(2):351-6
6. Krueger, GG. and Callis, KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49(2); S87-S97
7. Antoni C, Manger B. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin. Exp Rheumatol*, 2002;20(suppl.28): S122-S125
8. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy L, et al. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2003;48(6); S29-S35
9. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, Ortonne J, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol*, 2006;54(3); S92-S100
10. Papp KA, Tying S, Lahta M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology*, 2005;152:1304-1312
11. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab no tratamento de pacientes com artrite psoriática ativa moderada a grave. *Arthritis & Rheumatism*, 2005;52(10): 3279-89
12. Jullien D, Prinz JC, Langley RGB, et al. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (Raptiva™): mechanisms of action. *Dermatology*, 2004;208:297-306
13. Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: Outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 76 (2009) 28-34.
14. Menter A, Gordon K, Carey W, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol*, 2005;141:31-38
15. Vinet E, Pineau C, et al. Anti-TNF Therapy and Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5(1):27-34
16. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Apr;46(4):608-11.
17. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Apr;46(4):695-8.
18. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):283-8.
19. Nast A, Kopp I, Augustin M, et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *JDDG | Sup 3 ' 2007 (Volume 5)*
20. Smith CH et al. GUIDELINES British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005 *Br J Dermatol* 2005;153:486-497.
21. Menter A, Gottlieb A, Feldman S, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis *J AM ACAD DERMATOL* 58;5:826-864.
22. Reich K. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Monoclonal Interleukin-12/-23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: Results from the Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase-III-trials PHOENIX 1 and PHOENIX 2. *Aktuelle Dermatologie*, Volume 35, Number 2 (February 2009); 29-34.
23. Mease PJ, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
24. Gottlieb A, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004;51(4):534-542.
25. Feldman R, Gordon K, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005;152:954-960.
26. Reich K, Nestle F, Papp K, Ortonne J-P et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2006;154(6); 1161-1168.
27. Reich K, Nestle F, Papp K, Ortonne J-P et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *The Lancet*, 2005;366(15):1367-1374.
28. Gordon K, Gottlieb A, Leonardi C, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy *J Dermatol Treatment*, 2006; 17: 9-17.
29. Moore A, Gordon K, Gottlieb A, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:598-603.
30. Tying S, Gordon K, Poulin Y, et al. Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143:719-726.

31. Ortonne J-P, Griffiths C, Dauden E, et al. Efficacy and Safety of Continuous Versus Paused Etanercept treatment in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis Over 54 Weeks: The CRYSTEL Study. *Expert Review of Dermatology*. Published: 01/12/2009.
32. Paller A, Siegfried E, Langley R, et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 358;3 www.nejm.org january 17, 2008.
33. Croom K, McCormack P. Adalimumab in plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10 (1): 43-50.
34. Saurat JH, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J of Dermatol* 2008 158, pp558–566.
35. Menter A, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58(1):125-135.
36. Saketkoo L. Impact of biologic agents on infectious disease. *Infect Dis Clin N Am* 20(2006) 931-61.
37. Visvanthan S, et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):952-7.
38. Toussiroit E, et al. Bacillus calmette-guérin vaccination in a patient treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2500-1.
39. Elkayam O, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb;33(4):283-8.
40. Fomin I, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb;65(2):191-4. Epub 2005 Jul 13.
41. Kapetanovic MC, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):106-11. Epub 2005 Nov 15
42. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U, Ockenfels H, Philipp S, Reich K, et al. Guidelines on the Treatment of Psoriasis Vulgaris S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. 2012;2012(Band 10):1–95.
43. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, et al. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. 2012;
44. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, Bourcier M. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *Journal of American Dermatology [Internet]*. Elsevier Inc; 2010; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.07.026>
45. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF : results of the 3-year prospective French RATIO registry. 2010;400–8.
46. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Safety of anti-TNF agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and immunotoxicology [Internet]*. 2012 Aug [cited 2012 Oct 23];34(4):548–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22296031>
47. Strohal R, Chimenti S, Vena GA, Girolomoni G. Etanercept provides an effective, safe and flexible short- and long-term treatment regimen for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review of current evidence. *The Journal of dermatological treatment [Internet]*. 2012 Jul 19 [cited 2012 Oct 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22812568>
48. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, Mollraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases [Internet]*. 2012 Jul 6 [cited 2012 Oct 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22562972>
49. Dartel SAAV, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, Broeder AAD, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab , infliximab and etanercept : results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. 2012;1–6.
50. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, et al. Association Between Biologic Therapies for Chronic Plaque Psoriasis. 2011;
51. Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CEM, Prinz JC, Szapary PO, Yeilding N, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology [Internet]*. 2012 May [cited 2012 Oct 23];66(5):731–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930328>
52. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, section 6 (JAAD 65, numero 1, 2011)
53. S3 –Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update”(JDDG; 2012 • 10 (Suppl. 2): S1–S95)
54. British Association of Dermatologist Guideline (Smith CH Br J Dermatol 2009 161, pp 987–1019)
55. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H; Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol*. 2012 Mar;39(3):242-52. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01347.x).
56. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118–28.21)
57. Efficacy and safety of ustekinumab, a humaninterleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a ran-

- domised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) Kim A Papp, Richard G Langley, Mark Lebwohl, Gerald G Krueger, Philippe Szapary, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Ming-Chun Hsu, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kristian Reich, for the PHOENIX 2 study investigators* *Lancet* 2008; 371: 1675–84)
58. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) Craig L Leonardi, Alexa B Kimball, Kim A Papp, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kenneth B Gordon, for the PHOENIX 1 study investigators* *Lancet* 2008; 371: 1665–74) *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan;56(1):31.e1-15.)
 59. Torii H, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci.* 2010 Jul;59(1):40-9).
 61. EXPRESS (Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74)
 62. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis ((*J Am Acad Dermatol* 2010;63:762-8.) Amy S. Paller, MD,a Elaine C. Siegfried, MD,b Lawrence F. Eichenfield, MD,c David Pariser, MD,d Richard G. Langley, MD,e Kara Creamer, MS,f and Greg Kricorian, MDf)n
 63. Journal of Dermatological Treatment. 2012; Early Online, 1–10 The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial)
 64. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003 Nov 20;349(21):2014-22)
 65. Kenneth Gordon, MD,a Kim Papp, MD, PhD,b Yves Poulin, MD,c Yihua Gu, MS,d Stephen Rozzo, PhD,d and Eric H. Sasso, MD *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241-51.)
 66. SAFETY AND EFFECTIVENESS OF USTEKINUMAB AND ANTI- TUMOR NECROSIS FACTOR THERAPY IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS B OR C . A retrospective , multicentre study in a clinical setting . 2012;(1).
 67. Menon K, Voorhees ASV, Bebo BF, Gladman DD. Psoriasis in patients with HIV infection : From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of American Dermatology* [Internet]. Elsevier Inc; 2009;62(2):291–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.047>
 68. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Zanieri F, Lotti T. Tumour necrosis factor-a antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C : a retrospective analysis of 17 patients. 2011;645–7.
 69. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Kleotka P, Creamer K, et al. *British Journal of Dermatology* to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. 2012;649–57.
 70. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. *British Association of Dermatologists ' guidelines for biologic interventions for psoriasis* 2009. 2009;(June):987–1019.
 71. Barco D, Alomar LPA. ACTAS de la inmunodeficiencia humana. *Actas dermosifiliográficas* [Internet]. Elsevier; 2012;101:77–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310\(10\)70013-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(10)70013-2)
 72. Philipp S, Wilsmann-theis D, Weyergraf A, Rotterdam S, Frambach Y, Gerdes S, et al. Combination of adalimumab with traditional systemic antipsoriatic drugs – a report of 39 cases. 2012;2012(Band 10):1–17.
 73. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U, Ockenfels H, Philipp S, Reich K, et al. Guidelines on the Treatment of Psoriasis Vulgaris S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. 2012;2012(Band 10):1–95.
 74. Gisondi P, Giglio MD, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis : a 24-week , randomized , controlled , investigator-blinded pilot trial. 2008;1345–9.
 75. Gambichler T, Tigges C, Scola N, Weber J, Skrygan M, Bechara FG, et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. 2011;1383–6.
 76. Utcomes PAEO. U TILIZATION OF N ARROW -B AND U LTRAVIOLET L IGH T B 2008;245–53.
 77. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Kleotka P, Creamer K, et al. *British Journal of Dermatology* to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. 2012;649–57.
 78. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis).

CAPÍTULO 10

Terapia rotacional, sequencial, intermitente e combinada

Emerson de Andrade Lima ¹

Renata Ferreira Magalhães ²

¹ Doutor em Dermatologia pela USP Pós-doutorado pela Universidade Federal de Pernambuco Coordenador do Ambulatório de pesquisa em psoríase e artrite psoriásica do HC-UFPE Professor da Pós-graduação em Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia do Recife
Profa. Dra. Renata Ferreira Magalhães

² Médica Assistente da Disciplina de Dermatologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP
Coordenadora do Ambulatório de Psoríase, Fototerapia e Biológicos do HC UNICAMP

1. Introdução

A psoríase, com seu caráter crônico e recidivante, principalmente nas formas moderadas a graves, exige uma estratégia de abordagem para minimizar seu impacto na qualidade de vida do paciente e no controle sistêmico da inflamação, considerando a associação com comorbidades e o risco de desenvolver artrite.¹

O tratamento do paciente com psoríase requer conhecimento do potencial das drogas disponíveis, tolerância, eficácia e riscos. A alternativa terapêutica escolhida deve ser otimizada, pois estes pacientes necessitarão de tratamento por longo período de sua vida, e podem apresentar a taquifilaxia ou a intolerância com o tempo, sendo necessária a troca do tratamento.

Uma estratégia útil é a associação de várias modalidades terapêuticas, e a combinação de drogas requer cuidados especiais, podendo trazer benefícios ou potencializar os riscos das medicações quando usadas isoladamente. Não há guideline baseado em evidência para o uso de terapia sistêmica combinada e uma revisão de 2010 encontrou 116 trabalhos, sendo apenas 23 randomizados e controlados, com a amostragem relativamente pequena de pacientes.² O objetivo deste capítulo é revisar a literatura sobre este assunto e oferecer recomendações para a terapia combinada.

2. Terapia rotacional

A terapia rotacional é o esquema em que se utiliza o rodízio de modalidades terapêuticas após um período de tempo indeterminado, suspendendo e trocando por outra droga, quando há falta de resposta, perda de eficácia, efeitos colaterais ou intolerância. É uma abordagem para reduzir toxicidade cumulativa das medicações e a escolha dos agentes varia caso a caso.³

O início do tratamento sistêmico com metotrexate é o mais empregado, por causa do perfil de segurança, da facilidade posológica e do baixo custo.⁴ A droga é utilizada até resposta satisfatória, mantida na menor dose sustentável, considerando os riscos de

toxicidade acumulada hepática (4,0g) e trocada por outra droga.

A fototerapia pode aumentar o risco de carcinogênese cutânea, e o limite de 200 sessões de UVA ou 300 sessões de UVB deve ser recomendado. O metotrexate pode acarretar fibrose hepática e pulmonar em pacientes psoriásicos, sendo recomendável evitar seu uso a partir de dose acumulada de 4,0 g. A ciclosporina leva a dano renal que pode ser definitivo e se recomenda o uso por ciclos de três a seis meses, até dois anos no total, além de aumentar a carcinogênese cutânea, principalmente em pacientes que já se expuseram à fototerapia. Apesar da possibilidade de alterações esqueléticas e osteopenia relacionados ao uso da acitretina, o que é controverso em vários estudos, não há grandes riscos para uso prolongado desta droga. Quanto aos imunobiológicos, a despeito da imunossupressão, não há relatos de toxicidade acumulada.⁵ Com o rodízio terapêutico, diminui-se o tempo de exposição às drogas e seus riscos cumulativos.

3. Terapia sequencial

É uma abordagem que envolve agentes terapêuticos específicos, em sequência deliberada, para reduzir o tempo de clareamento e diminuir a toxicidade. É baseada no fato de que alguns medicamentos são mais eficazes e levam ao clareamento rápido das lesões, enquanto outros são adequados para uso prolongado e manutenção.⁶ É uma estratégia útil, no caso de pacientes graves que precisam de intervenção rápida.⁷ As medicações podem sobrepor-se por um período de tempo. A estratégia pode ser dividida em três fases:

1. Fase de clareamento, com agente de ação rápida, como ciclosporina 5mg/Kg/dia por um mês;

2. Fase de transição, com a introdução do agente de manutenção e a diminuição gradual da dose do primeiro agente, no segundo e terceiro meses;

3. Fase de manutenção, com um agente que tenha menos risco de toxicidade no longo prazo, como a acitretina.⁶

4. Terapia intermitente

A terapia intermitente se trata de situação em que uma droga é usada por ciclos preestabelecidos (ciclosporina por três a quatro meses), com intervalos regulares ou até sinais de recidiva de lesões. Pode ser empregada, inclusive, para casos leves a moderados, para situações especiais (festa, viagem, casamento, etc.).⁸

Pode levar a remissão duradoura. Acarreta em menos restrições ao estilo de vida, menos efeitos colaterais do uso de medicamentos e menor exposição a doses acumuladas. As desvantagens são a possibilidade de recidiva e rebote para formas graves da doença, o tempo longo para resposta no caso de reintrodução, menor influência na inflamação sistêmica e comprometimento da qualidade de vida do paciente nestes casos. O tratamento deve ser reintroduzido se sinais de recidiva, para o que a monitorização clínica e da qualidade de vida do paciente é importante.⁹

5. Terapia contínua

O tratamento contínuo deve ser a recomendação nas formas graves e instáveis da doença, como a eritrodermia, a pustulose ou as placas extensas, na presença de artrite, para prevenção de deformidades e incapacidades, permitindo controle prolongado da doença e da inflamação sistêmica.

6. Terapia combinada

Refere-se ao uso de dois agentes simultaneamente para otimizar a eficácia e diminuir as doses e os efeitos colaterais, mas requer cuidados em razão das interações medicamentosas.¹⁰

6.1 Combinação de fototerapia e tratamentos sistêmicos convencionais

A **fototerapia** pode ser associada a outros medicamentos para aumentar a eficácia. Preconiza-se a utilização de menores doses da droga até melhora clínica, para que haja a posterior suspensão e a manutenção com fototerapia.

A associação clássica é da **acitretina com UVB**

ou PUVA, pois o retinoide diminui a espessura da placa e aumenta a sensibilidade à luz. Além disso, menores doses de acitretina são necessárias, já que reduzem os efeitos colaterais, assim como as doses de ultravioleta.¹¹

A acitretina também confere benefício contra o câncer de pele e o fotodano, uma das maiores restrições da fototerapia.¹²

O mais recomendado é a utilização de acitretina por duas semanas antes de se iniciar fototerapia com UVB, com menor dose inicial, mantida por semanas subsequentes.¹³ A dose de ultravioleta deve ser reduzida em 50% para evitar fototoxicidade.

Um estudo mostrou 74% de reposta satisfatória em pacientes tratados com acitretina 50mg/dia e UVB-BB, comparado com 35% de UVB-BB, em monoterapia, ou 42% com acitretina em monoterapia.¹⁴ Os mesmos resultados foram alcançados com UVB-NB.¹⁵⁻¹⁷

Pode-se associar **ciclosporina e fototerapia**, mas é relevante o risco de desenvolver carcinoma espinocelular, principalmente em casos de PUVA prévio ao uso deste imunossupressor.^{18,19} Não há estudo de segurança com UVB no longo prazo, e essa associação deve ser evitada.²⁰

A combinação de metotrexato e UVB é eficiente, com a vantagem de se usarem doses reduzidas de ambas. Em um estudo de 26 pacientes com 15mg de MTX /semana com UVB, o clareamento foi observado em sete semanas, mas com o recrudescimento das lesões quando retirado o metotrexato.²¹ Um estudo que comparou o metotrexato e o UVB mostrou clareamento em todos os 24 pacientes em quatro semanas, e menos de 50% dos pacientes tratados com UVB e placebo.²² Não há seguimento de longo prazo destes pacientes, o que deveria ser considerado pelo risco de câncer de pele.²

O uso concomitante de **PUVA e UVB** pode levar a clareamento mais rápido do que cada modalidade em monoterapia. Um estudo de 42 pacientes evidenciou que as doses médias de UVB e PUVA para atingir o clareamento foram menos da metade.²³ Outros

estudos de segurança, no longo prazo, são requeridos.

6.2 Combinação de medicamentos sistêmicos convencionais

A terapia combinada, normalmente, é mais efetiva do que a monoterapia, pois proporciona o sinergismo de vários mecanismos de ação com menores doses. Deve ser considerada em casos de baixa resposta à monoterapia, sendo que as interações medicamentosas e os custos precisam ser considerados.²⁴

A combinação de **metotrexato e acitretina** foi relatada em sete estudos não randomizados e todos mostraram que há boa resposta. Há sinergismo no potencial hepatotóxico de cada droga. Portanto, esta combinação deve ser por curto período e com maior vigilância sobre as enzimas hepatocelulares e canaliculares e a função hepática. O uso de menores doses das duas drogas pode ser considerado.²³ Um levantamento de 18 pacientes que usaram 25mg/dia de acitretina, associado com metotrexato 7,5 a 25mg/semana, com nove meses em média de seguimento, não demonstrou complicações hepáticas²⁵.

A associação de **metotrexato e ciclosporina** não é comum, mas é eficaz e permite menores doses das duas medicações. Apresentam propriedades imunomoduladoras e podem aumentar o risco de malignidades, induzidas pela fototerapia.²⁰ O metotrexato

combinado com ciclosporina foi reportado em nove trabalhos, e todas as séries de caso publicadas mostraram eficácia maior desta associação.² Trabalhos mostraram possibilidade de ajudar no controle da artrite³⁰ e risco de rebote quando se retira uma das drogas.²⁶

A ciclosporina e a acitretina foram associadas em cinco estudos, e esta associação foi efetiva.² O que se observou, em alguns casos, foi aumento do nível sérico de colesterol e triglicérides. Esta combinação deve ser cautelosa porque as drogas concorrem na metabolização hepática, via citocromo p450, levando ao aumento do nível sérico da ciclosporina. As doses devem ser reduzidas e os parâmetros laboratoriais monitorados.²⁰

6.3 Combinação de terapia convencional e biológicos

Estudos observacionais têm evidenciado tolerabilidade na associação de agentes biológicos com terapêuticas tradicionais, apesar do curto período de tempo de observação e amostras populacionais modestas.^{29,30,31}

A associação de drogas imunossupressoras pode aumentar o risco de efeitos adversos ou mascarar a detecção precoce de malignidades e infecções. Por outro lado, a exposição a duas drogas, em baixas doses, poderá diminuir o potencial de desenvolvi-

Quadro I: Recomendação da combinação dos tratamentos tópicos, fototerapia e medicamentos convencionais, baseado em evidência

Combinação recomendada	Combinação cautelosa	Não recomendada
Calcipotriol-acitretina	UVB-metotrexato	Coaltar-PUVA
Calcipotriol-ciclosporina	UVB-PUVA	UVB-ciclosporina
Calcipotriol-PUVA	PUVA-metotrexato	PUVA-ciclosporina
Calcipotriol-corticoide tópico	Metotrexato-ciclosporina	Metotrexato-acitretina
Coaltar-UVB	Ciclosporina-acitretina	
Acitretina-UVB		
Acitretina-UVA		

Adaptado de Lebwohl et al²⁷ e Herrier et al.²⁸

mento de efeitos colaterais, oferecendo sinergismo ou adição de resposta. Sendo assim, a decisão por uma terapêutica combinada com imunobiológico deve ser norteada pela avaliação das comorbidades do paciente e experiência do médico.

6.3.1 Biológicos e Fototerapia

A associação entre um agente imunobiológico e a fototerapia parece aumentar o potencial para o desenvolvimento de fototoxicidade e fotocarcinogênese. Quando usados isoladamente, os medicamentos inibidores de TNF-alfa não têm apresentado risco de fototoxicidade, apesar de raros indícios de desenvolvimento de lesões similares ao lúpus.

Wolfe e Michaud (2007) investigaram 13.000 pacientes com artrite reumatoide, tratados com agentes antiTNF, e identificaram um aumento na incidência de câncer não melanoma e melanoma.³²

Kircik e colaboradores (2008) avaliaram 86 pacientes utilizando 50mg de etanercepte/semana associado à UVB de banda estreita, três vezes por semana. No final de 12 semanas, 84,9% dos pacientes atingiram PASI 75, sendo que 58,1% e 26% apresentaram PASI 90 e PASI 100, respectivamente, salientando que o tempo médio para a obtenção do PASI 75, em monoterapia, com o etanercepte era de 57 semanas.³³

Uma investigação de 40 indivíduos realizada em 2007 também concluiu como positiva a associação de UVB de banda estreita com etanercepte, utilizando o antiTNF na dose de 25mg/semana. Aferiu, no final de 12 semanas, PASI 75 em 90% daqueles que utilizaram a terapia combinada, comparado a um percentual de 40% dos que realizaram apenas o biológico. O tempo médio para atingir PASI 75 foi de 38,5 dias com a associação e 73,4 dias na monoterapia.³⁴

Apesar da carência de estudos com outros antiTNF, os relatos disponíveis permitem sugerir como promissora a combinação da fototerapia com medicamentos biológicos e deve ser estimulada visando, principalmente, à resposta satisfatória mais precoce.

6.3.2 Biológicos e acitretina

Acitretina é a droga ideal para ser associada a um tratamento imunobiológico, já que pode oferecer sinergia, sem ação imunossupressora, não oferecendo risco adicional de toxicidade.³⁵⁻³⁸

Gisondi e colaboradores (2008) apuraram essa combinação em um estudo randomizado controlado, no qual investigaram 60 pacientes que receberam etanercepte 25mg, duas vezes por semana, acitretina 0,4mg/kg/dia isolado ou associada ao etanercepte 25mg/semana. Em 24 semanas, a resposta PASI75 foi atingida em 45% dos que usaram o etanercepte isolado, em 30% dos que usaram a acitretina isolada e em 44% dos que fizeram o tratamento combinado, sendo que os percentuais de melhora em 24 semanas foram de 78%, 45,8% e 80%, respectivamente.³⁵ Não foram observadas alterações significativas nas enzimas hepáticas, triglicerídeos, colesterol total e frações. Este achado permite considerar redução da dose do etanercepte quando associado com acitretina.

Outras investigações que avaliaram a combinação do etanercepte com acitretina e do alefacepte com acitretina também obtiveram o controle da doença, em todos os casos, sem a detecção de efeitos adversos. Nesses casos, a combinação esteve estabelecida desde o início ou foi proposta, posteriormente, por inefetividade da monoterapia.³⁶⁻⁴¹

Alguns estudos sugerem potencial supressão no desenvolvimento de tumores cutâneos, como o carcinoma espinocelular, produzida pela associação da acitretina, na qual possibilita, assim, um equilíbrio do efeito indesejado, visto a chance adicional de desenvolvimento de tais lesões oferecida pelos biológicos.³⁶⁻⁴¹

6.3.3 Biológicos e metotrexato

Zachariae e colaboradores (2008) conduziram um estudo, por 24 semanas, avaliando a adição do etanercepte ao metotrexato em casos que tiveram resultado insuficiente. Os pacientes com psoríase em placa, em uso de metotrexato (> 3 meses; >7,5mg/semana), foram randomizados. A dose média do metotrexato foi de 13,7 mg/semana. O

grupo tratado com etanercepte isoladamente apresentou taxa de remissão das lesões de 37%, comparado com 66,7% do grupo que recebeu a associação.⁴² Nos dois grupos, o perfil de segurança mostrou-se similar.

Estudos abertos e randomizados avaliaram a associação entre etanercepte e metotrexato, em pacientes com psoríase moderada a grave, concluindo que a essa associação manteve a doença controlada, sem desencadear alterações laboratoriais significativas ou adicionar efeitos colaterais.^{43,44}

A segurança do uso de um biológico concomitante ao metotrexato vem sendo amplamente demonstrada em estudos publicados pela reumatologia.⁴⁵⁻⁴⁸

Diante do exposto, a associação de um imunobiológico e metotrexato deve ser estimulada considerando a segurança, a eficácia e o custo, por conta da possibilidade de redução da dose do antiTNF.

6.3.4 Biológico e ciclosporina

Até o momento, poucos estudos avaliaram a associação de biológicos com ciclosporina. Em um estudo com 11 pacientes com artrite psoriásica e pouca melhora das lesões cutâneas com o etanercepte (PASI \geq 10), apesar da melhoria dos sintomas articulares, a ciclosporina foi introduzida na dose de 3mg/kg/dia. A resposta PASI 75 foi atingida em nove pacientes, no final de 24 semanas.⁴⁹ A ciclosporina teve a dose reduzida em um paciente, pela piora da

Quadro II: Recomendação da combinação dos tratamentos biológicos, fototerapia e medicamentos convencionais, baseado em evidência.

Combinação recomendada	Combinação cautelosa
Biológico e metotrexato	Biológico e ciclosporina
Biológico e acitretina	Biológico e fototerapia

hipertensão preexistente e foi suspensa em outro paciente, pela alteração da creatinina sérica.

A maioria dos relatos sobre essa associação é de pacientes em uso de ciclosporina com a necessidade de terapia sequencial. Concluiu-se que a associação com biológico pode ser útil na manutenção da doença controlada, porém mais estudos são necessários para avaliação da tolerabilidade e segurança.⁵⁰⁻⁵³

7. Conclusão

A combinação de drogas no tratamento da psoríase é importante para remissões prolongadas. A principal vantagem é o uso de doses menores das drogas e redução de seus efeitos colaterais, entretanto, interações medicamentosas e potencialização de certos efeitos indesejáveis podem ocorrer. Há numerosas possibilidades de combinação, mas poucos estudos controlados e com amostras discretas. Na terapia combinada, em todos os casos, acompanhamento e monitorização são mandatórios. □

REFERÊNCIAS

1. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *J EADV* 2012;26 Suppl 2:2-20.
2. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: a review. *Acta Dermatol Venereol* 2010; 90:341-9.
3. van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(4):356-61.
4. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(Suppl 1):S59-69.
5. Lebwohl M, Feldman SR, Walthers R, Shelk J, Morgan P, Gutkin SW. Clinical management of psoriasis: principles and practice. *Cutis*. 2001;67(Suppl):1-15.
6. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S25-8.
7. Short MW, Vaughan TK. Sequential therapy using cyclosporine and acitretin for treatment of total body psoriasis. *Cutis* 2004;74(3):185-8.
8. Menter A, Korman NJ, Elmet CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6: case-based presentations and evidenced-based conclusions. *J Am Acad* 2011;65:137-74.
9. Brezinski AB, et al. Efficacy and Safety of Dose Escalation, Reduction, and Interrupted Biologic Therapy. *PLoS One*. 2012;7(4): e33486
10. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):416-30.
11. Duarte I, Jabur JA, Buense R, Lazzarini R. Qual é o tipo de fototerapia mais indicada no tratamento da psoríase? *Ann Bras Dermatol* 2009;83(5):244-8.
12. McKeena DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low doses of acitretin. *Br J Dermatol* 1999;140:656-60.
13. Takahashi MDF et al. Fototerapia na psoríase Consenso Brasileiro de Psoríase. Sociedade Brasileira de Dermatologia 2009;7:55-61.
14. Lowe Nj, Prystowsky JH, Bourget T et al. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis: comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:591-4.
15. Kampitak T, Asawanonda P. The efficacy of the combination treatment with narrow-band UVB (TL-01) and acitretin vs narrowband alone in plaque type psoriasis: a retrospective study. *J Med Assoc Thai* 2006;89:S20-4.
16. Yelverton CB, Yentzer BA, Clark A, et al. Home narrowband UV-B phototherapy in combination with low dose acitretin in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol* 2008;144:1224-5.
17. Osdemir M, Engin B, Baysal I, et al. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008;88:589-93.
18. Petzelbauer P, Honigsman H, Jang K, et al. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;123:641-7.
19. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-5.
20. Menter A, Korman NJ, Elmet CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5: Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad* 2008;62:114-35.
21. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(6):758-62.
22. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(6):1013-8.
23. Momtaz TK, Parrish JA. Combination of psoralens and ultraviolet A and ultraviolet B in the treatment of psoriasis vulgaris: a bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:481-6.
24. Hodulik SG, Zeichner JA. Combination therapy with acitretin for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2006;17(2):108-11.
25. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE. Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat* 2008;19(1):22-6.
26. Korstanje MJ, van de Staak WJ. Combination-therapy cyclosporine-A-etretinate for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:171-3.
27. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):416-30.
28. Herrier RN. Advances in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68(9):795-806.
29. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J. Am. Acad. Dermatol* 2008;58(5):851-64 35 Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24(1):37-45
30. ebwohl M. Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:118-24.
31. Wolfe F, Michaud K: Biologic treatment of rheumatoid arthritis and risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arch Rheum* 2007;56:2886-95.
32. Koo JY, Bagel J, Sweetser MT, et al: Alefacept in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results from an open-label, multicenter study. *J Drugs Dermatol* 2006;5:623-8.
33. Kircik L, Bagel J, Korman N et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol* 2008;7:245-53.
34. De Simone C, D'Agostino M, Capponi A et al. Combined Treatment With Etanercept and Narrow Band UVB Phototherapy for Chronic Plaque Psoriasis. 21st World Congress of Dermatology, Buenos Aires, Argentina. 2007.
35. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomi-

- zed, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345–9.
36. Strober BE, Clarke S. Etanercept for the treatment of psoriasis: combination therapy with other modalities. *J Drugs Dermatol* 2004;3:270–2.
 37. Pang M-L, E Murase J, Koo J. An updated review of acitretin – a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4: 953–64.
 38. Smith ECA, Riddle C, Menter MA et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:514–8.
 39. Conley J, Nanton J, Dhawan S et al. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis - a case series. *J Dermatol Treat* 2006;17:86–89.
 40. Lebwohl M, Tannis C, Carrasco D. Acitretin suppression of squamous cell carcinoma: case report and literature review. *J Dermatol Treat* 2003;14(Suppl 2):3–6.
 41. Gisondi P, Girolomoni G. Acitretin combined to efalizumab in the treatment of chronic plaque psoriasis: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:247–8.
 42. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:495–501.
 43. Moore A, Gordon KB, Kang S et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56: 598–603.
 44. Yamauchi PS, Lowe NJ. Etanercept therapy allows the tapering of methotrexate and sustained clinical responses in patients with moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:202–204.
 45. van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3928–39.
 46. Emery P, Breedveld FC, Hall S et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375–82.
 47. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM et al. Association of Methotrexate and TNF antagonists with risk of infection outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380-6.
 48. Gottlieb AB, Langley RG et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Addition of Methotrexate to Etanercept in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis *Br J Derm.* 2012;167(3):649-57.
 49. D'Angelo S, Cutro M, Lubrano E et al. Combination therapy with cyclosporin and etanercept in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009. doi:10.1136/ard.2009.119446.
 50. Ortiz A, Yamauchi PS. A treatment strategy for psoriasis: transitioning from systemic therapy to biologic agents. *Skinmed* 2006;5:285–88.
 51. Yamauchi P, Lowe N. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;53: S135–S138.
 52. Strober BE, Clarke S. Etanercept for the treatment of psoriasis: combination therapy with other modalities. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:270–2.
 53. Kress DW. Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S126–S128.

CAPÍTULO 11

Metas e transição de tratamentos

André Vicente Esteves de Carvalho¹
Daniel Holthausen Nunes²

¹ Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Coordenador do Ambulatório de Psoríase do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

² Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Mestre e Doutorando em Ciências Médicas – UFSC
Professor de Dermatologia – Unisul
Chefe do Serviço de Dermatologia da UFSC e Coordenador dos ambulatórios de Psoríase e Biológicos

A psoríase é uma doença crônica, que requer tratamento de longo prazo.

Antes de começar o tratamento, o paciente deve ter uma ideia real do que esperar com o tratamento.

Todos os medicamentos usados para psoríase possuem efeito colateral e toxicidade.

Desfechos objetivos ajudam a melhorar as estratégias a serem tomadas, não somente no tratamento da crise, mas também na abordagem do paciente e, especialmente, na manutenção do controle em longo prazo.

O conceito de psoríase leve, moderada e grave varia entre os estudos, mas, atualmente, a “regra dos dez” (PASI >10 ou BSA >10 e DLQI >10) é a mais aceita como ponto de corte para indicação de tratamento sistêmico.¹ Entretanto, alguns fatores são fundamentais na escolha do tratamento dos pacientes com psoríase:

- qual é a percepção da gravidade da doença pelo paciente?
- quais são as medidas objetivas do tipo clínico, localização, extensão e gravidade da doença?
- quanto tempo o paciente é capaz de dedicar ao tratamento?
- quais são os tratamentos prévios já realizados para psoríase? Houve efeitos colaterais?
- quais são as comorbidades existentes?
- quais os medicamentos em uso para outras condições de saúde?

Os tratamentos iniciais para a psoríase leve incluem: os esteroides tópicos, os análogos da vit. D e a fototerapia, e, em muitos pacientes, estes têm efeitos notáveis.^{2,3}

As recomendações para doença moderada a grave são: a fototerapia e a terapia sistêmica, isoladas ou em combinação. As terapias biológicas são recomendadas para o tratamento de psoríase moderada a grave, em pacientes elegíveis, e, em muitos países, já são considerados tratamentos de segunda linha.^{4, 5,6,7,8} No entanto, há relutância entre os dermatologistas a prescreverem os tratamentos sistêmicos e biológicos, provavelmente, por conta das preocupações relacionadas à segurança, o que pode contribuir para

a alta frequência de pacientes subtratados. (9)

Desta forma, ao escolher um tratamento para o paciente, deve-se lembrar de que os objetivos deste tratamento são:

- Controle rápido da doença;
- Diminuição da extensão da doença (BSA);
- Diminuição do eritema, da infiltração e da descamação das placas de psoríase (PASI/PGA);
- Manter a remissão do paciente, em longo prazo, e evitar as crises;
- Melhorar a qualidade de vida (DLQI).¹⁰

De modo geral, o objetivo primário no tratamento da psoríase visa à obtenção de 75% de melhora no escore PASI pré-tratamento (PASI75) e melhora na qualidade de vida, medida por um DLQI menor do que 5.^{1,2,3,5,6,7,8} O tempo médio para avaliação da efetividade das terapias é de 12 semanas, mas as características individuais do paciente e da droga utilizada devem ser levadas em conta para transição entre terapias.

Uma proposta clara e fundamentada para tomada de decisão é vista na figura 1.¹¹

A decisão de manter, corrigir a posologia, acrescentar outra droga ou substituir o tratamento, cabe ao médico juntamente com o paciente. Em situações específicas, não raro, a limitação da escolha terapêutica se dá muito mais por impossibilidade ou contraindicação de determinada droga do que por opção.

Na tabela 1, estão sumarizadas as indicações de transição para cada droga, levando em conta doses e períodos de avaliação.^{4,3,8,11,12,13,14,15}

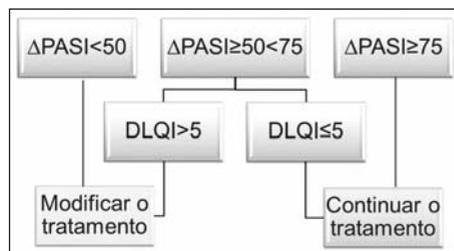


Figura 1: Metas de tratamento para Psoríase – adaptado de Mrowietz et al, 2011¹¹

Tabela II: Indicação para transição entre terapias, por efetividade ou tempo de uso / toxicidade.

	Efetividade	Tempo de uso / toxicidade
Fototerapia (PUVA e UVB NB)	Falha com uso de doses adequadas para o fototipo após 20 sessões.	Cuidado após 200 sessões. Considerar a troca da terapia em pacientes com risco elevado de neoplasia cutânea.
Metotrexato	Falha com uso de 15 mg/semana por 8 semanas. O aumento de dose ou a troca para medicação subcutânea (S.C.) pode ser tentado por mais 4 semanas, como alternativa para troca da medicação.	Monitorização criteriosa com enzimas hepáticas e Fibroscan / Biópsia hepática após 4 gramas de dose total. Considerar a troca de terapia no caso de alteração indicativa de fibrose hepática (Grau III A ou superior na biópsia).
Acitretina	Falha com uso de 0,5 - 1,0 mg/kg/dia por 12 semanas. Um período adicional de 12 semanas de uso de terapia combinada com PUVA pode ser tentado antes da transição para outra droga.	Sem restrição ao tratamento contínuo/longo prazo. Considerar transição na elevação dos lipídeos sanguíneos > 3x valor de base ou em caso de comorbidades, associada aos mesmos.
Ciclosporina	Falha com uso de 3,0 a 5,0 mg/dia de ciclosporina por 8 semanas. Nos pacientes, usando doses menores do que 3mg/kg/dia, o escalonamento da dose para até 5mg/kg/dia por mais 4 semanas pode ser feito antes da transição para outra medicação. Evitar a associação de Ciclosporina e Fototerapia.	O uso da ciclosporina, em doses plenas (3-5mg/kg/dia), deve ser mantido, em média, por 20 semanas. O uso de doses menores ou em intermitência após este período pode ser realizada, criteriosamente, por até 2 anos. Considerar a transição para outra medicação após este período.
Adalimumabe	Falha em alcançar PASI50 após período de indução (80mg S.C. semana 0, 40mg semana 1 e 40 mg na semana 3) ou falha em alcançar PASI75 durante fase de manutenção (entre as semanas 3 e 12). Intervalo entre doses pode ser diminuído para 40mg/semana ou tentar a associação com medicamento antipsoriático clássico (usualmente metotrexato) antes da troca por outro biológico.	N.D.
Etanercepte	Falha em alcançar PASI50 após período de indução (50mg, 2x/semana S.C por 12 semanas). Na impossibilidade de usar período de indução, é razoável aguardar até 24 semanas usando doses de 50mg/semana. A falha em alcançar PASI75 na fase de manutenção até a semana 24, é motivo razoável, mas não definitivo para considerar transição para outra droga. Aumento da dose para 50mg 2x/semana ou tentar a associação com medicamento antipsoriático clássico (usualmente metotrexato) antes da troca por outro biológico.	N.D.
Infliximabe	Falha em alcançar PASI50 após indução (5mg/kg/dose E.V nas semanas 0, 2 e 6). Falha em alcançar PASI75 na manutenção até a semana 24, é motivo razoável, mas não definitivo, para considerar a transição para outra droga. Intervalo entre doses pode ser diminuído para 5mg/kg, a cada 4 semanas, ou tentar a associação com medicamento antipsoriático clássico (usualmente metotrexato) antes da troca por outro biológico.	N.D.
Ustekinumabe	Falha em alcançar PASI50 após indução (45mg S.C nas semanas 0 e 4*). Falha em alcançar PASI75, na manutenção até a semana 24, é motivo razoável, mas não definitivo, para considerar a transição para outra droga. Intervalo entre doses pode ser diminuído para 45mg, a cada 6 semanas, ou tentar a associação com medicamento antipsoriático clássico (usualmente metotrexato) antes da troca por outro biológico.	N.D.

*Para pacientes >100 kg usar 90mg por dose N.D.: não determinado

REFERÊNCIAS

1. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):861-7.
2. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):114-35.
3. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):643-59.
4. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):826-50.
5. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161(5):987-1019.
6. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Dauden E, Ferrandiz C, Hernanz JM, et al. [Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 May;100(4):277-86.
7. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.
8. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. 2011 Jul-Aug;15(4):210-9.
9. Feldman SR, Koo JY, Menter A, Bagel J. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jul;53(1):101-7.
10. Van Voorhees A, Feldman S, Koo J, Lebwohl M, Menter A. The psoriasis and psoriatic arthritis pocket guide: Treatment Options and Patient Management. In: Foundation NP editor. 3rd ed. Portland2009.
11. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan;303(1):1-10.
12. Driessen RJB, Berends MAM, Boezeman JB, et al. Psoriasis treatment with etanercept and efalizumab: clinical strategies influencing treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 1098-106.
13. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52 week results from a randomised, double blind, placebo controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 1675-84.
14. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: 228
15. Cassano N, Loconsole F, Miracapillo A, et al. Treatment of psoriasis with
16. different dosage regimens of etanercept: preliminary results from the Talpharanta Plastic Study Group. *Intl J Immunopath & Pharmacol*. 2010; 23: 797-802.

CAPÍTULO 12

Outras modalidades terapêuticas

Ricardo Romiti¹

¹ Médico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Responsável pelo Ambulatório de Psoríase na Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP
Doutor em Dermatologia pela Ludwig-Maximilians-Universität de Munique, Alemanha (LMU)
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira
Membro titular do International Psoriasis Council - IPC

INTRODUÇÃO

A fototerapia, os tratamentos sistêmicos convencionais (metotrexato, acitretina e ciclosporina), bem como os medicamentos imunobiológicos e as novas pequenas moléculas indicadas no manejo da psoríase moderada a grave podem estar contraindicadas, perder a eficácia, causar efeitos adversos sérios ou mesmo ser inacessíveis para determinada parcela de doentes acometidos.^{1,2}

Para este grupo específico, outras modalidades terapêuticas precisam ser aventadas, discutindo-se, criteriosamente, o risco-benefício de sua utilização. Inclui-se também, neste grupo, outra parcela específica de doentes, como os portadores de neoplasias e da síndrome da imunodeficiência adquirida, que podem ter benefício adicional com a introdução de certas medidas terapêuticas para a psoríase.

Salienta-se que a indicação dos tratamentos off-label é de inteira responsabilidade do médico prescritor, devendo-se sempre levar em conta o bem-estar do doente.

A seguir, discutiremos estas opções terapêuticas, destacando a indicação nas diferentes formas de psoríase e pesando suas vantagens e desvantagens na abordagem dos doentes psoriásicos. As medidas terapêuticas alternativas ou complementares, frequentemente utilizadas por pacientes com psoríase por conta própria, na tentativa de obter benefícios adicionais, também serão debatidas.

Ácido Fumárico

Os ésteres do ácido fumárico (EAF), incluindo o monoetilfumarato, o monometilfumarato, o dietilfumarato e o dimetilfumarato, são compostos químicos utilizados no tratamento da psoríase há mais de 30 anos (Figura 1).

São derivados do ácido fumárico, que representa um ácido dicarboxílico, insaturado e de cadeia normal. O ácido fumárico é um composto de baixa absorção gastrointestinal, utilizado na indústria alimentícia como acidulante, em refrescos e refrigerantes, e estabilizante de diferentes produtos alimentícios.^{3,4}

Originalmente, os EAF foram introduzidos no arsenal terapêutico da psoríase, na década de 50, pelo químico alemão Schweckendieck.⁵ Em 1994, na Alemanha, um composto constituído por dimetilfumarato e sais de cálcio, magnésio e zinco (Fumaderm®) foi aprovado para o tratamento da psoríase moderada a grave. A droga apresenta efeito imunomodulador, anti-inflamatório e antiproliferativo, bem como ação apoptótica sobre células T ativadas.^{4,6}

Além do uso em psoríase, esta medicação tem sido empregada na terapêutica da esclerose múltipla, necrobiose lipóidica, granuloma anular e sarcoidose. Estudos experimentais têm sido realizados no manejo de neoplasias, malária, pneumopatias inflamatórias e doença de Huntington, entre outras.⁷

Na psoríase, a dose habitual é de um comprimido/dia de "Fumaderm® inicial" (30mg), aumentando-se um comprimido por semana, durante as primeiras três semanas de tratamento. Na fase seguinte (semanas 4 a 9), o esquema terapêutico é feito com Fumaderm® (120mg) acrescido de um comprimido por semana, até a melhora do quadro, podendo-se utilizar até seis ou mais comprimidos/dia até a estabilização do quadro. Após este período, na fase de manutenção, de acordo com a resposta individual, diminui-se um comprimido/semana até que ocorra recidiva do quadro. A maioria dos doentes é mantida com 2 a 3 comprimidos/dia por tempo prolongado. Os distúrbios gastrointestinais, flushing e linfopenia são frequentes.

Estudo retrospectivo com 984 doentes tratados com Fumaderm® por um período médio de 44 meses resultou em melhora completa ou evidente em 67% dos doentes após seis meses de tratamento, 78% após 24 meses e 82% após 36 meses. Entre os efeitos adversos, após 24 meses de tratamento, observou-se, em cerca de 40% dos doentes, o quadro de linfopenia e em 12% dos casos, a leucopenia. Aumento de enzimas hepáticas foi observado em 13% dos casos, após 3 meses de tratamento e elevação de creatinina ocorreu em 6% dos casos, após 24 meses. Em alguns casos, as alterações laboratoriais reverteram com redução da dose da medicação e 25

doentes interromperam o tratamento por conta das alterações laboratoriais.⁸

Retrospectivamente, os dados de registro analisados comparando o uso de EAF com o metotrexato demonstraram eficácia similar entre as duas drogas segundo estudo populacional austríaco desenvolvido entre 2004 a 2011.⁹ Até o momento, não existem relatos de interações medicamentosas com o uso dos EAF.

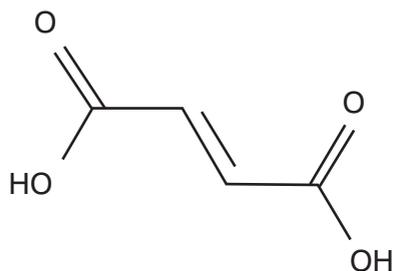


Figura 1: Estrutura estrutural do ácido fumárico

Azatioprina

É uma droga imunossupressora (Figura 2) que pode oferecer alternativa terapêutica no controle da psoríase grave, principalmente, naquela associada ao penfigoide bolhoso. Estudo com 29 doentes de psoríase grave evidenciou 75-100% de melhora em 13 doentes. A azatioprina (50mg/d) mostrou-se igualmente eficaz ao metotrexato (7,5-15mg/semana) no controle da psoríase moderada a grave quando associados ao infliximabe.¹⁰

A monitorização hepática e hematológica é mandatória. A dose recomendada é de 1-3mg/kg/dia.¹¹

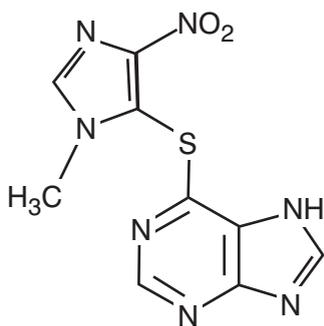


Figura 2:
Fórmula estrutural da azatioprina

Colchicina

É uma droga anti-inflamatória (Figura 3), comumente usada no controle da gota. A colchicina apresenta resultados controversos no controle da psoríase. A melhor indicação parece ocorrer na variante pustulosa palmoplantar.¹²⁻¹⁴

No entanto, uma revisão dos estudos controlados e randomizados para pustulose palmoplantar não evidenciou a eficácia comprovada do uso da colchicina para esta indicação.¹⁵

A dose varia entre 0,5 a 1,0mg administrados uma ou duas vezes ao dia. Efeitos adversos como diarreia, miopatia e neuropatia limitam a sua indicação.¹²

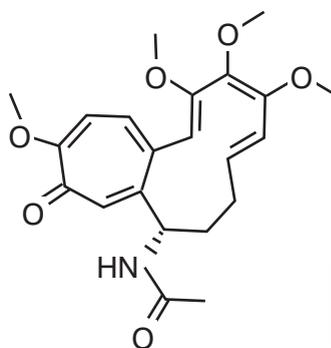


Figura 3:
Fórmula da colchicina

Dapsona (diaminodifenilsulfona)

Eficaz no tratamento da hanseníase e da dermatite herpetiforme, a dapsona (Figura 4) mostrou-se eficaz no controle da psoríase pustulosa generalizada.¹⁶

Juanqin et al demonstraram excelente resposta em 19 de 26 crianças com psoríase pustulosa tratadas com dapsona, associada à eritromicina e às ervas chinesas.¹⁷

A dose varia de 50 a 100mg/d e, em crianças, é de 1mg/kg/d. Há risco de metahemoglobinemia e hemólise, sendo mandatória a investigação prévia para deficiência de G-6PD. Exames séricos periódicos devem ser realizados.

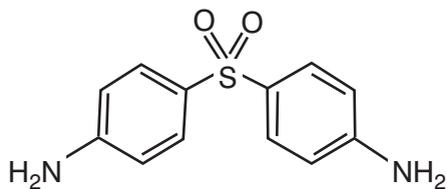


Figura 4: Fórmula da diaminodifenilsulfona

Hidroxiureia

A hidroxiureia, um agente antineoplásico, apresenta lento início de ação na psoríase, em geral de até 8 semanas, mas pode representar uma opção terapêutica em doentes com AIDS e com psoríase, devido ao mecanismo de diminuir a carga viral neste grupo de indivíduos.¹⁸

Estudo em 31 doentes com psoríase, a maioria recalcitrante a outros tratamentos, demonstrou redução de 70% no PASI em mais da metade dos indivíduos tratados com hidroxiureia.¹⁸

Estudo comparativo usando doses semanais de hidroxiureia (3 – 4,5 g/sem) e de metotrexato (15-20mg/sem), durante 12 semanas, resultou em superioridade terapêutica da segunda droga, porém, também associada à maior índice de efeitos adversos.¹⁹

Em doentes HIV positivos, a National Psoriasis Foudation (NPF) lista a droga como indicada apenas nos casos graves e recalcitrantes de psoríase.²⁰

A dose preconizada é de 1 a 1,5g/d. O efeito adverso grave é a mielotoxicidade. O risco de nefro ou hepatotoxicidade é raro.

Imunoglobulinas

Esparsos são os relatos da utilização da imunoglobulina endovenosa (IVIG) na psoríase e na artrite psoriásica. Gurmin e cols relataram melhora da artrite psoriásica em 3 doentes tratados com IVIG já na primeira infusão, com dose de 2g/kg, sendo que dois deles também melhoraram da psoríase – um com quadro grave e outro com quadro leve. O doente que não melhorou da pele recebera apenas uma infusão da medicação.²¹

O mecanismo de ação da IVIG, um composto purificado de plasma humano constituído em mais de 90% por IgG, não é totalmente compreendido e, provavelmente, varia com a doença tratada.

Os efeitos adversos são comuns e variam de erupções cutâneas, efeitos cardiovasculares a fenômenos tromboembólicos graves.

Isotretinoína

Apesar de a acitretina representar a droga de escolha entre os retinoides para o tratamento de psoríase, a isotretinoína representa uma opção viável para mulheres, em idade fértil, se tomadas as devidas medidas anticoncepcionais, por conta da menor meia-vida da droga. A eficácia da medicação pode ser aumentada quando da associação com PUVA ou mesmo UVB.²²

A isotretinoína (Figura 5) também pode ser útil no controle da psoríase pustulosa generalizada, inclusive em crianças. As pústulas tendem a regredir, em 3 a 5 dias, com doses entre 1,5 a 2mg/kg, porém recorrem com a retirada ou mesmo diminuição da dose; exige-se, assim, tratamento de manutenção com outra medicação.²³

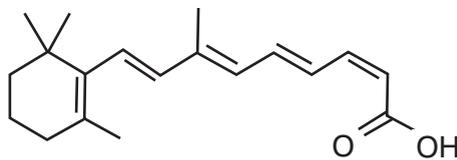


Figura 5: Fórmula da isotretinoína

Leflunomide

A leflunomide é um inibidor de síntese das pirimidinas e atua bloqueando a ativação e proliferação linfocitária. Apesar da eficácia comprovada na artrite reumatoide e psoriásica, poucos são os estudos da droga no manejo da psoríase. Estudo randomizado e controlado em 190 pacientes com psoríase leve a moderada evidenciou redução de 24,1% do PASI

basal, porém em cerca de 20% dos casos houve interrupção do tratamento por conta da falta de eficácia da medicação.²⁴

Diarreia e aumento das transaminases são os efeitos adversos relativamente frequentes.

Micofenolato Mofetil

É uma droga imunossupressora indicada na profilaxia da rejeição de órgãos em doentes transplantados (Figura 6). Trata-se da pró-droga do micofenolato ácido, utilizado na década de 70 para o tratamento de psoríase, porém abandonado para este fim por causa da alta incidência de efeitos colaterais gastrointestinais e hematológicos. O micofenolato mofetil tem sido utilizado no tratamento de diversas doenças inflamatórias e autoimunes, com destaque para o pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso e collagenoses.²⁵

Diferentes relatos destacam a eficácia desta medicação na melhora da psoríase moderada a grave, principalmente, quando ocorre falha de outros tratamentos. Geralmente, a melhora ocorre após a oitava semana de tratamento. O micofenolato mofetil parece particularmente indicado em doentes psoriáticos com hepatite C, provavelmente, em razão dos mecanismos antivirais da droga. Os efeitos adversos incluem o risco de infecções oportunistas, de doenças linfoproliferativas e de neoplasias. Monitoramento hematológico e da função hepática é mandatório, apesar de estas alterações serem pouco comuns nos doentes com psoríase tratados com esta medicação.²⁶

Apresentação de 250 e 500mg, com dose média diária de 2000mg per os. Formulações tópicas da medicação estão sendo investigadas com resultados promissores.

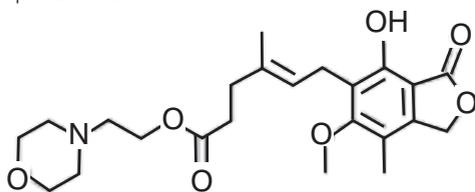


Figura 6: Fórmula do micofenolato mofetil

Sulfassalazina

Indicada no tratamento de doenças inflamatórias intestinais e artrite reumatoide, a sulfassalazina apresenta benefício leve a moderado no controle da artrite psoriásica. A intolerância gastrointestinal, a cefaleia e a artralgia são comuns. Em alguns casos de artrite psoriásica foi observada a melhora da psoríase associada.²⁷

A medicação deve ser iniciada com doses baixas, como 500mg de 8/8 horas, e aumentada conforme resposta terapêutica e tolerância, até a dose máxima de 1g a cada 6 horas. A melhora tende a ocorrer após 4-6 semanas de tratamento.

Tacrolimus

A droga atua inibindo a calcineurina e, portanto, apresenta mecanismo de ação, eficácia e perfil de segurança, semelhantes à ciclosporina, com o benefício de não causar hipertricose. Estudo randomizado e placebo-controlado evidenciou a redução de 83% no PASI de 27 doentes com psoríase moderada a grave tratados com tacrolimus por via oral.²⁸

Disponível em cápsulas de 0,5, 1 e 5mg, a dose inicial é de 0,05mg/kg/d, podendo ser aumentada a cada 3 semanas até 0,15 mg/kg/d. O risco de nefrotoxicidade exige controles pressóricos e da função renal periódicos.

Medicina alternativa e complementar

Por conta do curso crônico e recalcitrante da sua doença, pacientes com psoríase, frequentemente, buscam medidas alternativas ou complementares ao tratamento médico instituído. Estudos demonstram que até 69% dos psoriáticos utilizam tais medidas, especialmente através do uso de ervas, dietas e suplementos alimentares.²⁹⁻³⁴

Apesar de a literatura médica especializada ser vasta no que se refere ao uso da medicina alternativa e complementar na psoríase, estudos controlados e randomizados demonstram qualidade e resultados extremamente variados e inconclusivos.

O espectro de opções de tratamento alternativo e

complementar para a psoríase, com estudos controlados e randomizados, é variado e inclui o uso da vitamina D, óleo de peixe, inositol, zinco, selênio, aloe vera, da planta medicinal neem, vitamina B12,

Mahonia aquifolium, *Oleum horwathiensis*, acupuntura e medicina chinesa, entre outros.³⁵

Até o presente momento, não existem evidências científicas definitivas que nos permitam recomendar tais modalidades terapêuticas. □

REFERÊNCIAS

1. Belmont Report: Ethical principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Disponível no site: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm>.
2. Goodman KW. Ethics and Evidence-Based Medicine: Fallibility and Responsibility in Clinical Science. Cambridge: Cambridge University Press, 2003
3. Yazdi MR, Mrowietz U. Fumaric acid esters. Clin Dermatol. 2008; 26(5):522-6
4. Lee DH, Linker RA, Gold R. Spotlight on fumarates. Int MS J 2008; 15(1):12-8.
5. Schweckendiek W. Treatment of psoriasis vulgaris. Med Monatsschr 1959; 13:103-4
6. Roll A, Reich K, Boer A. Use of fumaric acid esters in psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007; 73(2):133-7.
7. Meissner M, Valesky EM, Kippenberger S, Kaufmann R. Dimethyl fumarate - only an anti-psoriatic medication? J Dtsch Dermatol Ges. 2012 Aug 17. [Epub ahead of print]
8. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis - A retrospective study (FUTURE). J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7(7):603-11
9. Inzinger M, Weger W, Heschl B, Salmhofer W, Quehenberger F, Wolf P. Methotrexate vs. fumaric acid esters in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: data registry report on the efficacy under daily life conditions. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Jun 2. [Epub ahead of print]
10. Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:277-82
11. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. Br J Dermatol 2004; 151: 1123-1132
12. Niel E. Colchicine today. Joint Bone Spine 2006;73(6):672-8
13. Takigawa M, Miyachi Y, Uehara M, et al. Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with oral doses of colchicine. Arch Dermatol 1982; 118:458-60
14. Halverstam CP, Lebwohl M. Nonstandard and off-label therapies for psoriasis. Clinics in Dermatol 2008; 26:546-553
15. Adışen E, Güler MA. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. Clin Exp Dermatol. 2010 Apr;35(3):219-22
16. Macmillan AL, Champion RH. Generalized pustular psoriasis treated with dapsone. Br J Dermatol 1973; 88(2):183-5.
17. Juanjin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. Pediatr Dermatol 2005; 22:250-3.
18. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydroxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. Int J Dermatol 2001; 40:530-4.
19. Ranjan N, Sharma NL, Shanker V, Mahajan VK, Tegla GR. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. J Dermatolog Treat 2007; 18(5):295-300.
20. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, Gladman DD, Hsu S, Kalb RE, Lebwohl MG, Strober BE. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2010; 62(2):291-9
21. Gurmin V, Mediwake R, Fernando M, Whittaker S, Rustin MH, Beynon HL. Psoriasis: response to high-dose intravenous immunoglobulin in three patients. Br J Dermatol 2002; 147:554-7.
22. Honigsman H, Wolff K. Isotretinoin-PUVA for psoriasis. Lancet 1983;1:236
23. Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood generalized pustular psoriasis: successful treatment with isotretinoin. Pediatr Dermatol 2007; 24(5):563-4.
24. Affleck AG, Williams H. Is leflunomide effective in the treatment of psoriasis in a patient who is unable to benefit from standard first- and second-line therapies and needs an affordable treatment option? Arch Dermatol. 2008; 144(12):1642-3.
25. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, Church AA, Mitchell CL, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. J Am Acad Dermatol 2008; 60:183-99
26. Zhou Y, Rosenthal D, Dutz F, Ho V. Mycophenolate mofetil (CellCept) for psoriasis: a two-center prospective open-label clinical trial. J Cutan Med Surg 2003; 7:193-7
27. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: A Department of Veterans Affairs cooperative study. Arthritis Rheum 1996;39:2013-20.

28. The European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Arch Dermatol* 1996; 132:419-23
29. Fleischer AB Jr, Feldman SR, Rapp SR, Reboussin DM, Exum ML, Clark AR. Alternative therapies commonly used within a population of patients with psoriasis. *Cutis* 1996; 158:216-20.
30. Baron SE, Goodwin RG, Nicolau N, Blackford S, Goulden V. Use of complementary medicine among outpatients with dermatologic conditions within Yorkshire and South Wales, United Kingdom. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:589-94.
31. Ben-Arye E, Ziv M, Frenkel M, Lavi I, Rosenman D. Complementary medicine and psoriasis: linking the patient's outlook with evidence-based medicine. *Dermatology* 2003; 207:302-7
32. Chen YF, Chang JS. Complementary and alternative medicine among patients attending a hospital dermatology clinic in Taiwan. *Int J Dermatol* 2003; 42:616-21
33. Clark CM, McKay RA, Fortune DG, Griffiths CE. Use of alternative treatments by patients with psoriasis. *Br J Gen Pract* 1998; 48:1873-4.
34. Jensen P. Use of alternative medicine by patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990; 70:421-4
35. Smith N, Weymann A, Tausk FA, Gelfand JM. Complementary and alternative medicine for psoriasis: A qualitative review of the clinical trial literature. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:841-56

CAPÍTULO 13

Tratamento de áreas especiais

Lúcia H. F. de Arruda¹

Ana Carolina B. Bazán Arruda²

¹ Co-coordenadora do ambulatório de Psoríase do HMCP-PUC-Campinas.
Mestrado em dermatologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

² Assistente do Serviço de Dermatologia do HMCP-PUC-Campinas
Coordenadora do ambulatório de Psoríase do HMCP-PUC-Campinas
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

INTRODUÇÃO

As regiões palmo-plantares, as unhas, o couro cabeludo e as dobras, quando acometidas pela psoríase, apresentam características em comum: a dificuldade terapêutica, o alto índice de recidiva e a possibilidade de produzir incapacidades. Com base nestes fatos, a abordagem dessas áreas deve ser especial.

Psoríase no couro cabeludo

Segundo a “National Psoriasis Foundation”, o envolvimento do couro cabeludo ocorre em cerca de 80% dos portadores de psoríase.¹ Este dado é corroborado por outros autores² e representa, portanto, uma das manifestações mais comuns em todas as formas da doença. Além disso, o seu impacto sobre a qualidade de vida é muito importante, seja pela dificuldade em se utilizar roupas escuras, que salientam a descamação, seja pelo prurido, perda de cabelos, ou ainda pela extensão da doença para áreas próximas e evidentes, como face e pescoço, que aumentam o estigma.

As lesões típicas são as placas eritemato-escaimosas, de aparência prateada e brilhante, bem delimitadas, com base eritematosa, avançando, além dos limites do couro cabeludo, para o rosto, pescoço e região retro-auricular.

O prurido e a perda de cabelos são sintomas referidos por alguns pacientes e descritos por alguns autores. Alguns relatos da literatura não mencionam a psoríase como causa de queda de cabelo, enquanto outros atribuem a ela tanto o eflúvio telógeno, quanto a alopecia cicatricial.²⁻⁵

Quando cursa acompanhando outras localizações e formas típicas, a psoríase do couro cabeludo é facilmente diagnosticada. Entretanto, quando ocorre de maneira isolada, deve ser diferenciada de uma série de outras doenças, em especial da dermatite seborréica.

A maioria dos casos de psoríase do couro cabeludo pode ser tratada com medicamentos de uso tópico, embora ocorra recidiva freqüente.⁶⁻⁹

Xampus de coaltar e piritionato de zinco – apesar de os resultados serem satisfatórios a bons na prática clínica, não existem na literatura estudos clínicos controlados que suportem esta afirmativa. Entretanto, considerando-se o aspecto adesão, o xampu com piritionato de zinco é mais tolerado do que o de coaltar.¹⁰

Ácido salicílico – pode ser utilizado em concentrações entre 2 e 15%, com fins queratolíticos. É interessante ressaltar que lesões muito queratósicas absorvem muito pouco do ativo de qualquer medicação tópica que venha a ser utilizada. Portanto, o uso de queratolíticos, como o ácido salicílico, além de diminuir a espessura das lesões per se, potencializa o uso de outras medicações, como corticosteroides tópicos e derivados de vitamina D3.

Coaltar – tem ação antiinflamatória e antiproliferativa. É muito útil especialmente nos casos que cursam com prurido intenso. É uma medicação consagrada pelo uso, mas com poucos estudos controlados disponíveis na literatura. Os pacientes são resistentes a essa terapia devido ao odor do medicamento.

Antifúngicos – apesar de serem preconizados por alguns autores, a literatura é contraditória em relação à melhora da doença.¹¹ A exemplo do que acontece na dermatite seborréica, a participação de leveduras parece exacerbar o quadro clínico ou permitir uma possível resistência a outros tratamentos tópicos. Ainda que a *Malassezia* spp não participe diretamente na etiopatogenia da psoríase do couro cabeludo, parece haver diminuição da irritação local, secundária ao uso de calcipotriol, se for feito um tratamento paralelo com antifúngico, com o intuito de diminuir a quantidade de fungos.¹² Evita-se desse modo uma indução do fenômeno de Koebner, que poderia ser desencadeado pela presença dos fungos e leveduras.

Corticosteróides – os corticosteróides tópicos, através da imunomodulação local e ação antiinflamatória, inibem a proliferação epidérmica. Em veículos cremosos, loções ou géis, apresentam resultados terapêuticos rápidos, em 3 a 4 semanas. Preparações

de alta potência, como as de dipropionato de beta-metasona e propionato de clobetasol são tradicionalmente eficazes no tratamento da psoríase do couro cabeludo, representando uma das primeiras opções nas formas moderadas e graves. Formulação com corticosteróide de menor potência, como acetonido de fluocinolona 0,01% em óleo, apresenta também boa eficácia, favorecida pelo veículo que é utilizado.¹³ Mais recentemente, houve a introdução do propionato de clobetasol 0,05% em xampu para terapias de curto contato (15 minutos) no uso diário.¹⁴ Também, de lançamento recente, existe a formulação do propionato de clobetasol na forma de gel, que demonstra eficácia superior pelo aumento da penetração e adesão ao tratamento.^{15,16} Além do uso isolado, a associação do calcipotriol + betametasona, na apresentação em gel capilar também se demonstrou elegante para uso em couro cabeludo.^{17,18} Desse modo, além da penetração do ativo ser incrementada, há aumento da adesão ao tratamento o que produz melhores resultados terapêuticos. Estudos clínicos que compararam o xampu de clobetasol com solução de calcipotriol isolado demonstraram superioridade do clobetasol xampu sobre o calcipotriol em solução capilar, no que se refere à eficácia e aos efeitos adversos.¹⁹ O spray de piritionato de zinco a 0,05% não potencializa o efeito do propionato de clobetasol 0,05% tópico.²⁰ Algumas outras associações parecem ser benéficas, como com o ácido salicílico entre 5 e 15% nas lesões mais queratósicas; com o coaltar naquelas pruriginosas; e oclusão, caso seja necessário potencializar os efeitos dos corticosteróides. Por se tratar do couro cabeludo, suas características específicas permitem maior absorção sistêmica da medicação, portanto, deve-se ponderar a limitação do tempo de seu uso para o menor possível.

Análogos da vitamina D3 – esta classe de medicação tem ação antiinflamatória tão boa quanto os corticosteróides, sem o inconveniente dos efeitos locais atrofodérmicos.^{21,22} Entre as formas de calcipotriol e calcitriol, o calcitriol parece ser menos irritativo localmente. Devem ser usados por cerca de pelo

menos oito semanas para bom efeito terapêutico, podendo associar-se a corticoides tópicos, a fim de potencializar o efeito terapêutico e diminuir os adversos.²³⁻²⁵ A apresentação do calcipotriol em solução tópica capilar tem se mostrado superior quando comparados a outras medicações tópicas, como xampu de coaltar e ácido salicílico.²⁶ Neste estudo, ainda que tenham verificado maior frequência de efeitos colaterais com o uso do calcipotriol, os autores descrevem maior facilidade para alcançar o controle clínico, com manutenção mais duradoura. Quando comparada à loção de betametasona, em ensaio comparativo duplo-cego, randomizado, esta formulação isolada mostrou-se com desempenho inferior.²⁷ Além do uso isolado dos derivados de Vit D3, a associação do calcipotriol + betametasona, na apresentação em gel capilar também se demonstrou elegante para uso em couro cabeludo, aumentando a aderência e consequentemente a eficácia.^{17,18}

Entretanto, os casos de manifestação em couro cabeludo, mesmo que isolados, de difícil controle, altamente recidivantes e graves, considerando-se o impacto na qualidade de vida, podem e devem ser tratados sistemicamente, com Metotrexato, Acitretina, Ciclosporina ou mesmo Biológicos, uma vez que a fototerapia costuma ser pouco eficaz. As doses preconizadas e tempo de tratamento são idênticos aos usados na psoríase de outras localizações.

Psoríase nas unhas

A psoríase pode envolver as unhas em até 90% dos casos, sendo causa de grande estigma da doença, interferindo nas relações sociais e atividades de trabalho, podendo ainda cursar com dor local. As alterações ungueais tornaram-se importantes na avaliação da doença, pois estudos recentes têm considerado essas manifestações como marcador do acometimento articular.

O manejo da psoríase ungueal é difícil, evoluindo com vários episódios recidivantes, na maioria das vezes subintrantes, sem que se experimente a cura completa das lesões.

Uma das principais características da doença é a onicólise. Um cuidado inicial que o paciente deve seguir é evitar traumatismos, bem como manter a unha curta, seca e limpa, diminuindo assim os estímulos que possam intensificar o descolamento ungueal.²⁶ Como a onicólise, a hiperqueratose subungueal também representa alterações do leito ungueal.

Além destas, os pittings e irregularidades no relevo da lâmina são importantes e representam lesão da matriz, que pode se acompanhar de paroníquia.

A depender do grau de intensidade da doença, o impacto na qualidade de vida e a associação com outras formas de psoríase, pode se optar por tratamento tópico ou sistêmico.

Corticosteróides

Tópicos: Considerando-se que a paroníquia antecede a alteração ungueal, estes têm sido utilizados na tentativa de inibir o processo inflamatório. Ainda que seja uma prática habitual na clínica, não existem dados na literatura que corroborem esta teoria. A potência deve ser alta, sem oclusão e por um tempo inferior a três meses, a fim de se prevenir a atrofia cutânea.

Em esmalte: Favorecido pelo veículo, os efeitos terapêuticos do propionato de clobetasol a 8% em esmalte mostram-se bons.²⁹ Entretanto, esta forma de apresentação também não está disponível comercialmente em nosso meio.

Intralesional: Usa-se o acetato de triancinolona de 2,5 a 10%, lateralmente na falange distal, numa área correspondente à região acometida do leito ungueal. É um procedimento doloroso e pode ser feito sob anestesia local ou com resfriamento ou compressão do local para diminuição da dor. As alterações de leito ungueal respondem melhor do que as de matriz, ainda que neste local sejam administradas doses maiores.

Análogos da vitamina D3

Apesar de existirem poucos relatos na literatura, apenas a hiperqueratose subungueal responde

melhor à terapêutica, ainda assim, de maneira semelhante à combinação de propionato de betametasona e ácido salicílico, porém sem os efeitos colaterais da corticoterapia.³⁰

5 fluoruracil 1% - existem relatos contraditórios na literatura quanto ao seu uso. Ele é indicado em especial nos casos com alterações de matriz e, em especial na presença de pústulas, com bons resultados na acrodermatite contínua de Hallopeau. (31,32) Entretanto pode acentuar a onicólise. Existem ainda estudos que atribuem efeito semelhante ao placebo.³³

Creme de uréia a 20% - representa uma terapia coadjuvante boa, em especial nos casos de pitting e espessamento da lâmina ungueal.

Os cuidados a serem adotados em relação ao uso de terapêutica tópica devem seguir as recomendações já discutidas.

Quando a terapêutica tópica é ineficaz, outros recursos disponíveis incluem:

PUVA – com resultados bons, embora lentos, a fototerapia pode ser feita com psoraleno preparado em esmalte. Resultados piores são observados no tratamento dos pittings ungueais e em especial da onicólise.^{34,35}

Acitretina – na dose de 0,50 mg/kg/dia produz resultados satisfatórios, em especial nos casos mais queratósicos e pustulosos.³⁶

Ciclosporina – é empregada nos casos mais agressivos, na dose de 3 a 5 mg/kg/dia, via oral. Seus resultados podem ser comparados aos da acitretina.³⁷ As associações com tratamentos tópicos, por exemplo, com calcipotriol, oferecem bons resultados, com potencialização dos efeitos.(38) Além do tratamento oral, existe ainda, na literatura, relato de ensaio clínico com a ciclosporina tópica, mas diluída a 70% em óleo, com bons resultados.³⁹

Metotrexato – a exemplo da acitretina, tem boa indicação nas lesões pustulosas. É, entretanto, menos eficaz do que o retinóide.

Biológicos – desde a introdução da terapia biológica, vários relatos sobre sua eficácia na psoríase ungueal têm sido publicados na literatura médica e

em conferências internacionais. Entretanto, existem poucos ensaios clínicos especificamente direcionados ao tratamento das unhas, embora estas tenham sido avaliadas na maioria de ensaios para psoríase cutânea. Até o momento o infliximabe foi o medicamento biológico melhor avaliado para tratamento da psoríase ungueal.^{40,41}

Psoríase Palmo-plantar

Considerando-se as suas várias apresentações, o tratamento das regiões palmo plantares pode ser feito como se segue:^{42,43}

Ácido salicílico – na concentração de 2 a 10%, em veículo oleoso, tem ação queratolítica, sendo uma boa opção nos casos de queratose palmo-plantar.

Corticosteróides – tópicos, de classe I e II são efetivos, pela sua ação antiinflamatória. Podem ser potencializados se forem associados a queratolíticos ou usados sob oclusão.

Análogos da vitamina D3 – são tão efetivos quanto os corticosteróides tópicos, sem seus efeitos colaterais, porém com a possibilidade de irritação local que é mais evidente com o calcipotriol do que com o calcitriol.⁴⁴

PUVA – bem indicada nos casos mais hiperqueratósicos, pode ser feita de forma local, com a administração do psoraleno por via oral ou tópica.⁴⁵

Acitretina – indicada nas formas pustulosas, na dose inicial de 25 a 50mg por dia, podendo chegar a 50

a 75 mg por dia. Para os casos mais resistentes, pode-se associar a PUVAterapia, com bons resultados.⁴⁶

Metotrexato – medicação sistêmica, indicada nos casos que não respondem aos demais tratamentos ou quando se associa quadro pustuloso generalizado.

Ciclosporina – indicada também para os casos de maior dificuldade terapêutica, em especial quando da impossibilidade de se utilizar o metotrexato.

Psoríase da área de dobras

Quando acometidas pela psoríase, as regiões intertriginosas causam grande desconforto e são responsáveis por importante diminuição da qualidade de vida, devido aos sintomas e à interferência em relacionamentos interpessoais. Representam dificuldade de tratamento devido às características da pele da região e pela propensão aos efeitos colaterais.

Os tratamentos para esta área podem ser feitos com corticosteróides, de preferência de baixa e média potências, que devem ser usados por período não prolongado (não superior a 3 semanas). Também são utilizados os análogos da Vit D3²¹ e os inibidores da calcineurina. Estes últimos, produzem menor irritação, podendo ser utilizados por tempo mais prolongado.⁴⁷ A exemplo do que ocorre na dermatite atópica, costumam ser empregados em esquemas de manutenção associados, quando necessário, a corticosteróides tópicos, de forma intermitente. □

REFERÊNCIAS

1. Feldman SR, Koo JYM, Lebwohl MG, Menter A, Van Voorhees A. The Psoriasis and psoriatic arthritis pocket guide: treatment algorithms and management options. National Psoriasis Foundation 2nd ed. 2005.
2. van de Kerkhof PC, Franssen ME. Psoriasis of the scalp – diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(3): 159-65.
3. Shuster S. Psoriatic alopecia. *Arch Dermatol* 1990; 126(3): 397.
4. Kretzschmar L, Bonsmann G, Metzke D, Luger TA, Schwarz T. Scarring psoriatic alopecia. *Hautarzt*. 1995;46(3):154-7
5. Schoorl WJ, van Baar HJ, van de Kerkhof PC. The hair root pattern in psoriasis of the scalp. *Acta Derm Venereol* 1992; 72(2): 141-2.
6. Warren RB, Brown BC, Griffiths CE. Topical treatments for scalp psoriasis. *Drugs*. 2008;68(16):2293-302.
7. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146(3):351-64.
8. Van de Kerkhof PC, Kragballe K. Recommendations for the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19(4):495-9. Review.
9. Gottlieb AB. Therapeutic options in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1 suppl 1):S3-16.
10. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27(2):99-103.
11. Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B et al. Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol*. 2000;39(7):532-4.
12. Faergemann J, Diehl U, Bergfelt L et al. Scalp psoriasis: synergy between the *Malassezia* yeasts and skin irritation due to calcipotriol. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(6):438-41.
13. Pauporte M, Maibach H, Lowe N et al. Fluocinolone acetonide topical oil for scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2004;15(6):360-4.
14. Jarrat M, Breneman D, Gottlieb AB, Poulin Y, Liu Y, Foley V. Clobetasol propionate shampoo 0,05%: a new option to treat patients with moderate to severe scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(4):367-73.
15. Melian EB, Spencer CM, Jarvis B. Clobetasol propionate foam 0,05%. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(2):89-92.
16. Lebwohl M, Krupnick A. Clobetasol propionate foam 0,05% - a viewpoint. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(2):93.
17. Flemming et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol* 2010;20(4):1-7
18. Langley RGB, Gupta A, Papp K, Wexler D, Østerdal ML, Çurcic D. Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate Gel Compared with Tacalcitol Ointment and the Gel Vehicle Alone in Patients with Psoriasis Vulgaris: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Dermatology* 2011; Vol 222(2): 148 - 156.
19. Reygagne P, Mrowietz U, Decroix J et al. Clobetasol propionate shampoo 0,05% and calcipotriol solution 0,005%: a randomized comparison of efficacy and safety in subjects with scalp psoriasis. *J Dermatol Treatm* 2005; 16(1):31-6.
20. Housman TS, Keil KA, Mellen BG, McCarty MA, Fleischer AB, Feldaman SR. The use of 0,25% zinc pyrithione spray does not enhance the efficacy of clobetasol propionate 0,05% foam in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1): 79-82.
21. Scott LJ, Dunn CJ, Goa KL. Calcipotriol ointment: a review of its use in the management of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(2):95-120.
22. Thiers BH. The use of topical calcipotriene/calcipotriol in conditions other than plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(3Pt2):S69-71.
23. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 g/g(-1) ointment and calcipotriol 50 g/g(-1) ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003;148(2):326-33.

24. Koo J. Vitamin D and scalp psoriasis. *Cutis* 2002; 70(5suppl):21-4. Review.
25. Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(6):463-78.
26. Thaci D, Daiber W, Boehncke WH, Kaufmann R. Calcipotriol solution for the treatment of scalp psoriasis: evaluation of efficacy, safety and acceptance in 3396 patients. *Dermatology* 2001;203(2):153-6.
27. Klaber MR, Hutchinson PE, Pedvis-leftick A et al. Comparative effects of calcipotriol solution(50Tg/ml) in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;131(5):678-83.
28. de Berker D. Management of psoriatic nail disease. *Semin Cutan Med Surg.* 2009; 28(1):39-43..
29. Sánchez Regaña M, Martín Ezquerro G, Umberto Millet P, Llambi Mateos F. Treatment of nail psoriasis with 8% clobetasol nail lacquer: positive experience in 10 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(5):573-7.
30. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N et al. Calcipotriol in nail psoriasis: a controlled double blind comparison with betamethasone diopionato de betametasona. *Br J Dermatol* 1998; 139(4): 655-9.
31. Frederiksson T. Topically applied fluorouracil in the treatment of psoriatic nails. *Arch Dermatol* 1974; 110(5):735-6.
32. Tsuji T, Nishimura M. Topically administered fluorouracil in acrodermatitis continua of Hallopeau. *Arch Dermatol* 1991;127(1): 27-8.
33. de Jong EM, Menke HE, van Praag MC, van de Kerkhof PC. Dystrophic psoriatic fingernails treated with 1% 5-fluorouracil in a nail penetration-enhancing vehicle: a double blind study. *Dermatology* 1999; 199(4):313-8.
34. Marx JL, Scher RK. Response of psoriatic nails to oral photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1980; 116(9): 1023-24.
35. Handfield-Jones SE, Boyle J, Harman RR. Local PUVA treatment for nail psoriasis (letter).*Br J Dermatol* 1987; 116(2):280-1.
36. Baran R. Etretnate and the nails (study of 130 cases) possible mechanisms of some side-effects. *Clin Exp Dermatol* 1986;11(2):148-52.
37. Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low dose short term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(1):78-88.
38. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P et al. Nail psoriasis: combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. *J Cut Med Surg* 2004; 8(2):122-5.
39. Cannavò SP, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarneri B. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporine: a prospective, randomized controlled trial. *Dermatology* 2003; 206(2):153-6.
40. Noiles K, Vender R. Nail psoriasis and biologics. *J Cutan Med Surg* 2009;13(1):1-5.
41. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther* 2007;20(1):60-7.
42. Marsland AM, Chalmers RJG, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CEM. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006.Oxford: Update Software.
43. Farber EM, Nail L. Nonpustular palmoplantar psoriasis. *Cutis* 1992; 50(6):407-10. Review.
44. Patrizi A, Bardazzi F, Neri I, Fanti PA. Psoriasiform acral dermatitis: a peculiar clinical presentation of psoriasis in children. *Pediatr Dermatol* 1999; 16(6):439-43.
45. Coleman WR, Lowe NJ, David M, Halder RM. Palmoplantar psoriasis: experience with 8-methoxypsoralen soaks plus ultraviolet A with the use of a high-output metal halide device.*J Am Acad Dermatol* 1989; 20(6):1078-82.
46. Ettler K, Richards B. Acitretin therapy for palmoplantar pustulosis combined with UVA and topical 8-MOP. *Int J Dermatol.* 2001;40(8):541-2.
47. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol.*2008;26:448-59.

CAPÍTULO 14

Manejo da psoríase como efeito paradoxal dos biológicos

André Luís da Silva Hirayama¹

Ricardo Romiti²

¹ Médico Preceptor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

² Médico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Responsável pelo Ambulatório de Psoríase na Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP
Doutor em Dermatologia pela Ludwig-Maximilians-Universität de Munique, Alemanha (LMU)
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira
Membro titular do International Psoriasis Council - IPC

O uso de imunobiológicos, principalmente de antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (antiTNF), tornou-se prática comum no tratamento das principais doenças inflamatórias, dentre elas a artrite reumatoide (AR), doença inflamatória intestinal, espondiloartropatias soronegativas e psoríase.¹⁻⁵

Um efeito colateral inesperado, que já se tornou frequente, é o aparecimento de lesões de psoríase em pacientes sem história pessoal ou familiar da doença, em uso de imunobiológicos, para outras patologias de base. O aparecimento de novas formas ou mudança do padrão das lesões e até mesmo a piora do quadro, em pacientes com psoríase ou artrite psoriásica, também é bastante descrito. Esse fenômeno é denominado aparecimento paradoxal de psoríase.^{1,3-7}

Ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes em uso de antiTNF e afeta igualmente ambos os sexos. O tempo entre a introdução da medicação e o aparecimento das lesões pode variar de poucos dias a muitos meses. A forma clínica mais comum parece ser a pustulosa, principalmente, a palmoplantar, seguida pela psoríase em placas e gutata. Os acometimentos ungueal e do couro cabeludo^{8,9} também são descritos. Alguns pacientes podem apresentar mais de um tipo de lesão ou relatar o surgimento em áreas previamente não afetadas.¹⁻³

O exame histológico das lesões apresenta achados similares ao das formas clássicas de psoríase.^{1-3,5}

A medicação com maior número de relatos é o infliximabe, provavelmente, por ser a mais antiga desse grupo. Porém, há relatos de caso com o etanercepte, o adalimumabe e o certolizumabe pegol, 21 que sugere tratar-se de um possível efeito colateral da classe dos antiTNF. No geral, a suspensão da droga provoca regressão ou melhora parcial do quadro. A troca por outro antiTNF pode ou não provocar a recrudescência dos sintomas. Pode ocorrer melhora espontânea, mesmo nos casos em que se mantém a medicação.¹⁻⁷

O real mecanismo relacionado ao aparecimento das lesões permanece desconhecido. Especula-se

que os antiTNFs possam provocar a hiperprodução de interferon (IFN) pelas células dendríticas plasmocitoides (PDC), pois o TNF inibe a maturação das PDC a partir de seus precursores hematopéticos, inibindo, conseqüentemente, a produção de IFN. O uso dos antiTNFs permitiria uma produção desregulada de IFN, a partir das PDC. Estudos já evidenciaram a presença de PDC nas lesões iniciais de psoríase e mesmo na pele não afetada de pacientes com psoríase, bem como na pele de pacientes com outras doenças autoimunes, o que não se observa em controles saudáveis. A elevação dos níveis de IFN foi vista nos vasos da derme e no infiltrado linfocítico perilesional nos pacientes que desenvolveram lesões de psoríase, enquanto usavam antiTNF, sugerindo que essa citocina esteja envolvida na patogênese da desregulação imune da pele desses pacientes.¹⁰

Os antiTNFs também parecem diminuir o tráfego de linfócitos Th-1 para as articulações nas doenças reumatológicas, como na AR, resultando num acúmulo dessas células na circulação, permitindo potencial para ativação e mobilização para os sítios cutâneos. Sabe-se que o IFN induz a expressão do receptor de quimiocinas CXCR3 nas células T. Esse receptor provoca a migração das células T para a derme psoriásica e posteriormente seu alojamento na epiderme. Em pacientes predispostos, o aumento dessa população Th-1 pode ativar e provocar a migração das células T para a pele quando seus receptores CXCR3 são ativados.¹¹⁻¹³

Por outro lado, relatos da ocorrência de psoríase com outros biológicos que não antiTNF como anakinra (antagonista do receptor da interleucina 1),¹⁴ rituximabe (anticorpo monoclonal quimérico anti-CD-20),¹⁵ cetuximabe (anticorpo monoclonal contra o receptor do fator de crescimento epidérmico EGFR - usado no tratamento do câncer colorretal, carcinoma renal, câncer de pulmão não pequenas células e carcinoma de cabeça e pescoço)¹⁶ e sorafenibe (inibidor de múltiplas quinases)¹⁷ sugerem que os mecanismos imunológicos implicados no aparecimento paradoxal da psoríase sejam bem mais complexos,

podendo envolver várias citocinas essenciais na patogênese da psoríase, como IL-17 e IL-22, e não somente a redução do TNF. Provavelmente, o fenômeno envolve múltiplas vias, que ainda precisam ser cuidadosamente elucidadas. Fatores genéticos também podem estar associados.^{1,2,22}

É importante ressaltar que o uso concomitante de medicações imunossupressoras, como o metotrexato e a azatioprina, não provou ser efetivo na prevenção do aparecimento paradoxal de psoríase nos pacientes em uso de antiTNF.¹

Manejo

Na presença de paciente em uso de imunobiológico que desenvolveu lesões suspeitas de psoríase, o dermatologista deve realizar uma anamnese e exame clínico minucioso, na tentativa de desvendar possíveis fatores desencadeantes outros que não a própria medicação, e, quando necessário, realizar o exame histopatológico. A ocorrência de infecção deve ser cuidadosamente investigada, visto que pode ser uma das causas de piora, principalmente nos pacientes com psoríase que tiveram mudança no padrão de lesão ou piora do quadro prévio.^{1,2}

Caso se confirme tratar-se de psoríase, cabe ao dermatologista avaliar a extensão do acometimento e o prejuízo que o quadro possa estar causando ao paciente, de forma a decidir a melhor conduta. A avaliação do quadro de base pelo qual o biológico foi empregado também deve ser levada em conta antes de qualquer decisão.

Nos quadros discretos, com menos de 5% da superfície corporal afetada, pode-se tentar o uso

intensivo de terapêuticas tópicas, como corticosteroides (com ou sem oclusão), análogos da vitamina D e queratolíticos. Caso não se obtenha melhora após 2-3 semanas, deve-se considerar o uso de fototerapia ou metotrexato.^{1,2}

Nos quadros com acometimento de mais de 5% da superfície corporal, utilizar os tratamentos sistêmicos clássicos. Nos casos de pustulose-palmo-plantar, tentar os corticosteroides, de alta potência, sob o regime de oclusão, e se não houver resposta, tentar a fototerapia ou a acitretina.

Nos quadros graves com prejuízo da qualidade de vida do paciente, nos quais o mesmo não deseja continuar com a medicação, deve-se descontinuar o tratamento e tratar o quadro de psoríase com terapêuticas clássicas, como fototerapia, acitretina, metotrexato ou mesmo ciclosporina.²⁰ Há relatos de uso de ustekinumabe no controle de psoríase paradoxal por uso de adalimumabe na artrite psoriásica, com boa resposta.²⁰

Nos pacientes que conseguem tolerar o quadro e preferem continuar com o uso de um imunobiológico antiTNF por causa do benefício obtido no controle da sua doença de base, pode-se tentar a troca por outro antiTNF, o que pode levar ao ressurgimento das lesões ou ao controle do quadro.¹⁻³

A princípio, em todos os casos não se deve suspender o antiTNF precocemente, e sim, tentar manter a terapêutica que controlou a doença autoimune de base do paciente. Caso não se atinja sucesso em controlar a psoríase, considerar outras opções terapêuticas para o controle da doença inflamatória de base.^{1,2} □

REFERÊNCIAS

1. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Dec;40(3):233-40.
2. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul 15;59(7):996-1001.
3. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during antiTNF- therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2012 Sep 6.
4. Steinwurz F, Denadai R, Saad-Hossne R, Queiroz ML, Teixeira FV, Romiti R. Infliximab-induced psoriasis during therapy for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012 Jun;6(5):610-6
5. Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, Ménard JF, Muraine M, Savoye G, Le Loët X, Tharasse C, Vittecoq O. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jul;48(7):761-4
6. Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to targeted biological treatments: A way to treat and trigger? *Acta Derm Venereol.* 2010 Mar;90(2):183-5
7. Goiriz R, Dauden E, Perez-Gala S, Guhl G, Garcia-Diez A. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumor necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:176-9.
8. Ettler J, Wetter DA, Pittelkow MR. Pityriasis amiantacea: a distinctive presentation of psoriasis associated with tumour necrosis factor- α inhibitor therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Aug;37(6):639-41.
9. El Shabrawi-Caelen L, La Placa M, Vincenzi C, Haidn T, Muellegger R, Tosti A. Adalimumab-induced psoriasis of the scalp with diffuse alopecia: a severe potentially irreversible cutaneous side effect of TNF-alpha blockers. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:182-3.
10. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-production. *J Exp Med.* 2005;202:135-43.
11. Maurice MM, van der Graaff WL, Leow A, Breedveld FC, van Lier RA, Verweij CL. Treatment with monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody results in an accumulation of Th1 CD4-T cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2166-73.
12. Aeberli D, Seitz M, Juni P, Villiger PM. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-inhibitors. *Rheumatology.* 2005;44:172-5.
13. Rottman JB, Smith TL, Ganley KG, Kikuchi T, Krueger JG. Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4, and the integrin alphaEbeta7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Lab Invest.* 2001;81:335-47.
14. González-López MA, Martínez-Taboada VM, González-Vela MC et al. New-onset psoriasis following treatment with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 1146-8.
15. Thomas L, Canoui-Poitrine F, Gottenberg JE, Economu-Dubosc A, Medkour F, Chevalier X, Bastuji-Garin S, Le Louët H, Farrenq V, Claudepierre P. Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: data from the French AIR registry. *J Rheumatol.* 2012 May;39(5):893-8.
16. Mas-Vidal A, Coto-Segura P, Galache-Osuna C, Santos-Juanes J. Psoriasis induced by cetuximab: a paradoxical adverse effect. *Australas J Dermatol.* 2011 Feb;52(1):56-8.
17. Hung CT, Chiang CP, Wu BY. Sorafenib-induced psoriasis and hand-foot skin reaction responded dramatically to systemic narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Dermatol.* 2012 Jun 23. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.
18. Diamantis ML, Chon SY. Sorafenib-induced psoriasisiform eruption in a patient with metastatic thyroid carcinoma. *J Drugs Dermatol.* 2010 Feb;9(2):169-71.
19. Bruzzese V, Pepe J. Efficacy of cyclosporine in the treatment of a case of infliximab-induced erythrodermic psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009 Jan-Mar;22(1):235-8.
20. Puig L, Morales-Múnera CE, López-Ferrer A, Geli C. Ustekinumab Treatment of TNF Antagonist-Induced Paradoxical Psoriasis Flare in a Patient with Psoriatic Arthritis: Case Report and Review. *Dermatology.* 2012;225(1):14-7.
21. Shelling ML, Vitiello M, Lanuti EL, Miteva M, Romanelli P, Kerdel FA. A Case of Palmoplantar Pustulosis Induced by Certolizumab Pegol: New AntiTNF-alpha Demonstrates the Same Class Effect. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012 Aug;5(8):40-1.
22. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:93-122.

CAPÍTULO 15

Psoríase e infecção

Marcelo Arnone¹

Maria Denise Takahashi²

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

¹ Médico Assistente da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP
Mestre em Dermatologia pela FMUSP
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

² Professora Doutora Colaboradora Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Supervisora de Equipe Técnica na Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP até dez 2011
Atualmente Médica Pesquisadora da FMUSP
Responsável pelo Ambulatório de Psoríase na Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP
Mestre em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Doutora em Medicina – Área Dermatologia pela FMUSP
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

A associação da psoríase gotada com infecção estreptocócica prévia é conhecida desde a década de 60. Nas últimas décadas, vários agentes infecciosos vêm sendo relacionados como possíveis desencadeantes e/ou agravantes da psoríase.

No final dos anos 80, foi demonstrada a importância de algumas proteínas microbianas na fisiopatogenia de doenças inflamatórias cutâneas, como a psoríase e a dermatite atópica, denominadas de superantígenos. Os superantígenos têm papel importante no desencadeamento e na manutenção da resposta inflamatória, pela sua grande capacidade de estimular as células T.¹

No modelo proposto pela maioria dos estudos a presença dos superantígenos na circulação sanguínea dos doentes com psoríase levaria ao estímulo de células T periféricas, ocorrendo, assim, o desenvolvimento de um subtipo especial de células T (CLA + T-cell). Na pele, essas células promoveriam, juntamente com outras células inflamatórias e com os queratinócitos, a instalação de uma resposta inflamatória predominantemente TH1 e Th17, com liberação de citocinas IL-1, Interferon γ , TNF α , entre outras, com consequente manifestação dos fenômenos inflamatórios cutâneos da psoríase.

Dentre as citocinas produzidas pelos Linfócitos Th17, destaca-se a IL-22, que estimula a proliferação de queratinócitos e a modulação positiva de peptídeos antimicrobianos endógenos. Os antígenos bacterianos seriam provenientes de focos infecciosos, sendo o mais frequente a infecção de vias aéreas superiores. Podem também ter origem a partir da colonização e/ou infecção cutânea de lesões crônicas de psoríase.^{1,2,3}

Infecção secundária franca em placas de psoríase, opostamente àquela observada em indivíduos atópicos, não é, no entanto, habitualmente observada. Foi demonstrado que lesões de psoríase apresentam altas concentrações de betadefensinas, ao contrário do que ocorre nas lesões de dermatite atópica.⁴ As betadefensinas são proteínas expressas pelo epitélio e apresentam alta atividade antimicrobiana e

pró-inflamatória. Estudos têm demonstrado que estes peptídeos atuam como marcadores séricos da gravidade da psoríase.

Vários agentes infecciosos já foram relacionados com o desenvolvimento e agravamento da psoríase, mas os mais estudados são: o *Streptococcus piogenes* e o *Staphylococcus aureus*.⁵

Tomi e colaboradores, em 2005, realizaram trabalho estudando 25 pacientes com psoríase. Foram isolados *Staphylococcus aureus* das lesões cutâneas em 60 % dos casos, sendo que 60 % das cepas isoladas eram toxigênicas. Também observaram índices de PASI mais elevados em pacientes portadores das cepas toxigênicas, reforçando, assim, a teoria de que as toxinas teriam papel no agravamento da doença.⁶

Travers e cols (1999), já haviam demonstrado o desenvolvimento de fenômenos inflamatórios na pele após a aplicação tópica e a oclusão com superantígenos estafilocócicos (ZEB e TSST-1) e estreptocócicos (SPEA e SPEC). Nesse estudo, foram avaliados os pacientes com psoríase, dermatite atópica, líquen plano e indivíduos controles, sendo observada resposta inflamatória em todos os grupos. Comparativamente, as respostas foram mais exuberantes no grupo de pacientes com psoríase.⁷

Mais recentemente, Stinco e colaboradores (2012) identificaram infecção pela *Chlamydomydia psitacci* em uma porcentagem significativamente alta de pacientes com psoríase, quando comparados a controles saudáveis. Se comprovado, esse fato poderia sugerir a possibilidade de um novo agente infeccioso relacionado à psoríase.⁸

Com base no papel fisiopatogênico de agentes infecciosos na psoríase, muitos dermatologistas defendem o uso de antibioticoterapia, por via sistêmica, mesmo na ausência de quadro infeccioso ativo.

Outra conduta praticada é a indicação de amigdalectomia em pacientes com psoríase e antecedentes de amigdalites de repetição. Tais condutas encontram suporte em experiência pessoal ou relatos de pequenas séries de casos. No entanto, não existem estudos bem conduzidos que ofereçam suporte para tais práticas.

Em trabalho realizado por Saxena e colaboradores, em 2005, foram avaliados 30 pacientes com psoríase em placas, tratados exclusivamente com penicilina benzatina, no esquema de 1,2 milhões de unidades quinzenalmente até o sexto mês de tratamento, e mensalmente do 6º ao 24º mês de tratamento. Foi observada a redução significativa do PASI em 66,6 % dos pacientes após 36 semanas de tratamento, resposta esta que se manteve ao longo do seguimento.⁹

Em 2001, Owen e colaboradores realizaram revisão sistemática, na qual foram levantados todos os trabalhos relevantes, publicados nas últimas décadas sobre o uso de antibióticos e indicação de amigdalectomia em psoríase. Após análise criteriosa de todos os trabalhos, foram identificados apenas dois estudos controlados de intervenções, nos possíveis focos de estreptococcia, mas apenas um apresentava metodologia adequada na apresentação dos resultados. Não foi verificada melhora clínica da psoríase nos grupos tratados com placebo e antibiótico sistêmico. Nenhum estudo randomizado sobre amigdalectomia foi identificado.⁵

A relação infecção/psoríase também é relatada em outros trabalhos:

O *Helicobacter pylori*, bactéria gram negativa, envolvida na patogênese da gastrite e da úlcera péptica, começou a ser relacionada como um possível agente envolvido na fisiopatogenia da psoríase a partir de relatos de casos de melhora da psoríase após

esquema de antibioticoterapia para erradicação do *H. pylori* em pacientes com doença dispeptica e psoríase. No entanto, os estudos mostram resultados controversos, e não existem estudos controlados que comprovem o benefício da erradicação do *H. pylori* nos pacientes com psoríase.^{10,11,12,13} Também, o tratamento antibacteriano prolongado poderia estar atuando em qualquer outro agente infeccioso que não o *H. pylori*.

Desde o início da epidemia da AIDS, observa-se a piora do curso clínico da psoríase nos pacientes com infecção pelo HIV, considerada, assim, como um indicador clínico da progressão da infecção pelo HIV. A piora da psoríase, nesses doentes, é atribuída, principalmente, às alterações do sistema imunológico, com destaque para a mediação imunológica exercida pelas células T CD8. Nos últimos anos, na literatura, vários casos foram relatados mostrando melhora rápida e substancial da psoríase em pacientes infectados que iniciaram ou reiniciaram esquemas de tratamento com Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia.^{14,15,16}

CONCLUSÃO

Todos nós vivenciamos situações em que a piora da psoríase ocorre após quadro infeccioso. Os poucos estudos a respeito, no entanto, não permitem afirmar que o tratamento preventivo de infecções ou a remoção de possíveis focos infecciosos interferem no decurso da doença. □

REFERÊNCIAS

1. Jappe U. Superantigens and their association with dermatological inflammatory diseases: facts and hypotheses. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80:321-328.
2. Leung DY, Hauk P, Strickland I, et al. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol.* 1998;139:17-29.
3. Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. Superantigens in Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Mar;64(3):455-72.
4. Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, et al. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One.* 2009;4:e4725.
5. Owen CM, Chalmers RJ, O` Sullivan T, et al. A systematic review of antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2001;145:886-90.
6. Tomi NS, Kranke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:67-72
7. Travers JB, Norris DA, Leung DY. The keratinocyte as a target for staphylococcal bacterial toxins. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001;6:225-30.
8. Stinco G, Fabris M, Pasini E, Pontarini E, Patriarca MM, Piccirillo F, De Vita S, Dolcetti R. Detection of DNA of *Chlamydomphila psittaci* in subjects with psoriasis: a casual or a causal link? *Br J Dermatol.* 2012 Oct;167(4):926-928.
9. Saxena VN, Dogra J. Long-term use of penicillin for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2005;15:359-62.
10. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* Infection in Skin Diseases: A Critical Appraisal. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:273-282.
11. Ali M, Whitehead M. Clearance of chronic psoriasis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:753-4.
12. Fabrizi G, Carbone A, Lippi ME, et al. Lack of evidence of relationship between *Helicobacter pylori* infection and Psoriasis in childhood. *Arch Dermatol.* 2001;137:1529.
13. Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of *Helicobacter pylori* infection on severity of patient psoriasis and response to treatment. *Eur J Dermatol.* 2012 Jan-Feb;22(1):117-20.
14. Rigopoulos D, Paparizos V, Katsambas A. Cutaneous markers of HIV infection. *Clin Dermatol.* 2004;22:487-98.
15. Mamkin I, Mamkin A, Ramanan SV. HIV-associated psoriasis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:496.
16. Patel RV, Weinberg JM. Psoriasis in the patient with human immunodeficiency virus, Part2: Review of treatment *Cutis.* 2008;82:202-10.

CAPÍTULO 16

Psoríase e gravidez

Ida Duarte¹

Clarice Marie Kobata²

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

¹ Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Responsável pelo Setor de Alergia e Fototerapia Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Mestre em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Doutora em Dermatologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

² Médica assistente da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo
Mestre em Dermatologia pela FMUSP
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

INTRODUÇÃO

Como o início da psoríase é comum antes dos 40 anos de idade, é costumeira a observação da psoríase durante a gravidez.

A maioria das pacientes (55%) alega melhora da dermatose durante o período gestacional, principalmente, a partir do final do primeiro trimestre. Em vários trabalhos publicados, observou-se uma maior porcentagem de pacientes referindo melhora da psoríase quando comparadas àquelas com quadro inalterado ou exacerbado na gestação.

O controle da psoríase e de outras doenças inflamatórias durante a gravidez parece ter influência hormonal. Hormônios placentários, estrógenos e progesterona estimulam a produção de substâncias com capacidade de diminuir a inflamação, influenciando na resposta das células T e na proliferação de queratinócitos.

Nos últimos anos, com o melhor conhecimento da psoríase, sabe-se da associação dessa dermatose com outras comorbidades como: a hipertensão arterial, a obesidade, a dislipidemia, os distúrbios psiquiátricos, o tabagismo e o aumento do risco de doença cardiovascular. E, como essas alterações também são consideradas fatores de risco nas mulheres gestantes, a psoríase na gravidez pode favorecer o desencadeamento destas comorbidades. Em alguns casos, essas comorbidades, em gestantes, estão associadas ao maior risco de anomalias congênitas, macrosomia, Apgar baixo e recém-nascidos pré-termo, baixo peso e abortos espontâneos.

A *Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS) realizou um trabalho no qual compara mulheres gestantes com diagnóstico de psoríase com um grupo de mulheres sem a dermatose e concluiu que as mulheres gestantes com psoríase representam um grupo com maior sobrepeso e obesidade (2,37 vezes maior), com maior tendência ao tabagismo, à depressão, e tendem a não tomar os complexos vitamínicos normalmente indicados naquelas pacientes que estão em programação para gravidez, comparadas ao grupo controle.

Um outro estudo demonstrou que as mulheres gestantes com psoríase têm maior risco de abortos de repetição, hipertensão arterial, e parto cesárea, se comparadas ao grupo controle.

Yang et al demonstraram que as mulheres com psoríase grave, mas não as que apresentam a forma leve, têm 1,4 mais chances de ter um filho com baixo peso quando comparadas às mulheres sem psoríase.

Além disso, muitos tratamentos devem ser conduzidos com atenção, para que não haja um risco para a mãe e para o desenvolvimento do feto. Apesar de o conhecimento dos efeitos colaterais de algumas drogas, os riscos de teratogenicidade de alguns medicamentos tópicos e sistêmicos não são bem definidos.

TRATAMENTO

Os recursos terapêuticos para a psoríase no período gestacional são limitados. Por sorte, como já mencionado, mais de 50% das pacientes referem melhora da dermatose durante esse período.

Tratamento tópico: o risco de teratogenicidade existe se a exposição aos medicamentos tópicos for muito prolongada ou se for aplicada em grandes extensões a ponto de implicar em uma absorção sistêmica.

Corticoide tópico – o grau de absorção sistêmica do corticoide depende de vários fatores, como: a sua potência, a quantidade utilizada, o uso sob oclusão, o número de aplicações e o tempo prolongado de uso. O FDA considera os corticosteroides tópicos como risco C na gravidez (sem estudos em humanos, estudos em animais demonstrando risco para o feto).

Existem poucos estudos em humanos sobre o uso de corticoide tópico no período gestacional. Foi descrito a ocorrência de retardo no crescimento intrauterino, associado ao uso de triancinolona tópica em grande quantidade pela mãe. A associação do uso de corticosteroides tópicos com recém-nascidos com fenda labial e/ou palatina é discutível. Em animais, já foi demonstrado anormalidades fetais.

Assim sendo, na prática, é prudente a orientação

para o uso de corticosteroides em pequena quantidade e em pequenas áreas do corpo. Não se sabe também se os corticosteroides de uso tópico são excretados no leite materno. Recomenda-se a não utilização do corticoide próximo ao mamilo.

Derivados da Vitamina D – derivados sintéticos da vitamina D levam à redução da proliferação dos queratinócitos e apresentam função imunomoduladora. Anomalias no metabolismo do cálcio e fósforo decorrentes do uso de tópicos dos derivados da vitamina D ocorrem com doses acima de 100g por semana. Pela falta de estudos adequados em humanos, na gravidez, sua aplicação está contraindicada.

Antralina – não existem informações a respeito do uso da antralina durante a gravidez em mulheres e em modelos animais, e não há evidências de absorção sistêmica pelo uso tópico do produto.

Coaltar – o uso tópico de coaltar pode levar à absorção sistêmica de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e são potencialmente mutagênicos.

Ácido salicílico – é um anti-inflamatório não esteroidal, inibidor da prostaglandina sintetase, utilizado, com frequência, no tratamento tópico da psoríase. O risco de absorção sistêmica, levando ao quadro de intoxicação pelo ácido salicílico (salicilismo), está associado com níveis séricos de 200 a 400 µg/ml, o que raramente será atingido com os tratamentos convencionais pelo ácido salicílico. Embora exista o risco de malformações no feto de mães que tenham feito uso de salicilatos orais, durante o primeiro trimestre, não há dados a respeito de teratogenicidade com o uso ácido salicílico tópico.

As pacientes devem evitar o uso de ácido salicílico em grandes áreas e se lembrar dos medicamentos tópicos que contenham associação com ácido salicílico.

Tacrolimo – não há dados a respeito do uso tópico e absorção sistêmica os quais levem a malformações. Casos de hipercalcemia neonatal, RN de baixo peso e prematuros já foram relatados em pacientes que faziam uso de tacrolimo sistêmico.

Fototerapia – A PUVA terapia sistêmica não está

indicada na gravidez, em decorrência, principalmente, do psoralênico.

Apesar de não se ter demonstrado a sua ação teratogênica, não existem trabalhos que demonstrem segurança de uso nesse período. Nos casos com falta de opção terapêutica, a PUVA pode ser utilizada a partir do segundo trimestre. A fototerapia com UVB de banda estreita (311nm) é uma das melhores opções de tratamento da psoríase durante o período gestacional. A dispensa de uso de psoralênicos e o controle adequado da dose a tornam uma das terapêuticas mais seguras para a psoríase durante esse período.

TRATAMENTO SISTÊMICO

Metotrexato – seu uso na gravidez está contraindicado por ter ação teratogênica e ser indutora de aborto. A gravidez deve ser evitada até um ciclo menstrual completo após uso da droga em mulheres e, até três meses, após término de uso da droga em homens.

Retinoides – a acitretina é o retinoide mais utilizado nos pacientes com psoríase. Seu efeito adverso mais importante é a teratogenicidade e, portanto, contraindicado durante a gravidez.

Métodos anticoncepcionais devem ser iniciados 1 mês antes do início do tratamento e se manter durante 3 anos após o término do tratamento.

Ciclosporina – é uma droga classe C pelo FDA. Apesar de não existirem evidências de que seja uma droga mutagênica nem teratogênica, não deve ser indicada como rotina na gravidez e no pós-parto, durante a amamentação. Estudos demonstram que a taxa de anomalias congênitas encontrada nos pacientes que fizeram uso de ciclosporina durante a gravidez não é diferente da esperada numa população normal.

Em um estudo, no desenvolvimento e maturação das células T em crianças que foram expostas à droga no período pré-natal, demonstrou-se que a ciclosporina pode induzir alterações, mas que nenhuma delas mostrou evidências clínicas de imunodeficiências. Há casos de impetigo herpetiforme

que foram tratados com ciclosporina durante a gravidez que resultaram em neonatos prematuros.

Biológicos – Apesar de serem classificados como classe B pelo FDA não devem ser indicados durante a gestação, pois ainda não existem dados consistentes quanto ao risco de teratogenicidade. Essas drogas ultrapassam a barreira transplacentária e podem afetar o desenvolvimento do sistema imune da criança. Há alguns trabalhos publicados por reumatologistas e gastroenterologistas os quais mostram alguma experiência nessa fase, porém são relatos de casos ou seleções de casos clínicos que não podem ser considerados um consenso como conduta. De 1999 a dezembro de 2005, foram relatados 24 casos de malformações, relacionados com a síndrome VACTERL (combinação de anomalias na coluna vertebral, estenose anal, fistula traqueoesofágica e anomalias renais ou no rádio), em crianças de mães expostas aos biológicos, uma vez que levam uma suspeita da relação dos antiTNFs com essa síndrome. Mas, registros de casos de pacientes gestantes que se expuseram a alguma droga antiTNF não mostram um risco aumentado para complicações, se comparados à população geral.

Em relação à amamentação, não há dados concretos. Alguns relatos não evidenciaram infliximabe no leite materno, antes e após 30 dias do parto. O etanercepte foi detectado no leite materno, mas assim como os demais antiTNFs, estruturalmente são proteínas grandes e possivelmente não são absorvidas pelo trato gastrointestinal. Na literatura, como ainda há pouca experiência recomenda-se não amamentar a criança durante o tratamento com biológicos.

Infliximabe – Em um estudo retrospectivo com 96 pacientes gestantes (85% com Doença de Crohn) que se expuseram ao infliximabe antes ou durante o início da gravidez, 67% tiveram filhos saudáveis, 15% sofreram abortos espontâneos e 19% abortos eletivos. A experiência clínica dos reumatologistas também é parecida, em um estudo com 32 mulheres grávidas com doença reumatológica, 69% tiveram crianças saudáveis, 22% abortos

espontâneos no primeiro trimestre e 9% abortos eletivos. Dados que não mostram diferença com a população geral.

Etanercepte – os dados disponíveis a respeito do uso do etanercepte são limitados. Mas, já foram descritos casos de trissomia do cromossomo 18 e de VACTERL.

Nos registros britânicos, há o relato de 17 mulheres gestantes que fizeram uso de etanercepte no primeiro trimestre de gestação, sendo que 10 tiveram filhos saudáveis, quatro abortos espontâneos e três eletivos.

Na Espanha, em cinco pacientes tratadas com etanercepte, três não tiveram complicações e ocorreram dois abortos eletivos.

Na Alemanha, 22 pacientes gestantes tratadas com etanercepte evoluíram sem complicações.

Adalimumabe – o risco de teratogenicidade por essa droga é desconhecido, assim como pelas outras drogas descritas.

Os resultados de 42 gestações, com exposição direta ao tratamento antiTNF (35 Infliximabe, 7 Adalimumabe) foram comparados com os de 23 gestações antes do diagnóstico de doença inflamatória intestinal, 78 gestações antes do início da Infliximabe, 53 gestações com exposição indireta ao Infliximabe e 56 gestações em mulheres saudáveis. Os autores concluíram que a exposição direta ao antiTNF durante a gravidez não foi relacionada a uma maior incidência de resultados adversos da gravidez do que nos pacientes com doença inflamatória intestinal não gestantes.

Impetigo Herpetiforme

Existe um tipo especial de psoríase que ocorre na gravidez denominado impetigo herpetiforme ou, por alguns autores, psoríase pustulosa na gravidez. Este quadro foi descrito por Hebra, em 1872, e considerada uma doença específica da gravidez. Muitos autores conceituam o impetigo herpetiforme como uma psoríase da gravidez, na fase aguda pustulosa.

Associado à dermatose, pode ocorrer a insufi-

ciência placentária, os quais levam a anormalidades fetais e à alteração de eletrólitos, caracterizada por hipocalcemia. Mulheres com impetigo herpetiforme não têm história pessoal e/ou familiar de psoríase.

Este quadro ocorre, no terceiro trimestre de gravidez, e persiste até o parto ou semanas após. Caracteriza-se, por erupção simétrica generalizada, com placas eritematosas com pústulas nas margens das lesões. As lesões erosivas podem ocorrer em mucosas (boca, língua, esôfago). São descritas recorrências, em gravidez subsequente, com aumento da morbidade em cada gestação sucessiva. Os principais sintomas sistêmicos associados ao quadro clínico são: febre, sudorese, diarreia, vômitos e tetania, por causa da hipocalcemia.

Na histopatologia, observa-se quadro semelhante ao da psoríase pustulosa, com pústulas estéreis espongiiformes, com neutrófilos que migram da derme para a epiderme. Na derme papilar, observa-se o infiltrado de linfócitos e neutrófilos. As alterações laboratoriais incluem a leucocitose, o aumento da velocidade de hemossedimentação e, ocasionalmente, a hipocalcemia com diminuição da vitamina D, secundária a hipoparatiroidismo.

CONCLUSÕES

A terapêutica tópica deve ser realizada com os devidos cuidados: observar extensão da doença, quantidade e tempo de uso das medicações.

A fototerapia UVB de banda estreita é a primeira indicação para pacientes com psoríase moderada a grave, resistente à terapêutica tópica. A ciclosporina pode ser utilizada com cuidado e, em casos especiais, por ser considerada categoria C pelo FDA. A PUVA é opção para controle da doença a partir do segundo trimestre. Os retinoides e o metotrexate são formalmente contraindicados durante a gravidez. Os biológicos, apesar de serem considerados de categoria B pelo FDA, não devem ser indicados durante a gravidez, uma vez que ainda não há dados consistentes que liberem o seu uso durante a gravidez. Os antibióticos sistêmicos devem ser associados quando existe infecção secundária, e, nos casos de distúrbios hidroeletrólíticos, a reposição deve ser realizada.

Além dos cuidados com os medicamentos utilizados durante a gestação, devemos ficar atentos às comorbidades que acompanham as mulheres gestantes com psoríase. O aumento dos riscos para essas mulheres e para o recém-nascido é cada vez mais descrito, e as orientações quanto à programação da gravidez e ao acompanhamento detalhado devem ser feitos com cuidado. □

REFERÊNCIAS

1. Bandoli G, Johnson DL, Jiminez J L et al. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol* 2010;163:334-9.
2. Ben-David G, Sheiner E, Hallak M et al. Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med* 2008;53:183-7
3. Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2009; 76:28-34.
4. Borrego L. Etanercept en el embarazo y lactancia. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101(supl.1):97-101.
5. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, et al. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:215.
6. Cohen-Barak E, Nachum Z, Rozenman D, et al. Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1041-7.
7. Dessinioti C, Stefanaki I, Stratigos AJ, et al. Pregnancy during adalimumab use for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun;25(6):738-9.
8. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, et al. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2701-2.
9. Kapoor R, Kapoor JR. Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnancy. *Arch Dermatol*. 2006;142:1373-5.
10. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2385-92.
11. Kura, MM, Surjushe, AU. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with oral cyclosporin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72: 458-9.
12. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:295-315.
13. Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG, et al. Diamond RH. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000-patient TREAT registry. *Gastroenterology*. 2004;126:A54.
14. Puig L, Barco D, Alomar A. Treatment of psoriasis with Anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature. *Dermatology* 2010; 220:71-6.
15. Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)- α therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:695-8.
16. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Sep;17(9):1846-54.
17. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ*. 2007;334:1218-20.
18. Yang Y, Chen C, Chen Y et al. Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:71-7.

CAPÍTULO 17

Psoríase na infância e adolescência

Ricardo Romiti¹

Bernardo Gontijo²

¹ Médico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Responsável pelo Ambulatório de Psoríase na Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP
Doutor em Dermatologia pela Ludwig-Maximilians-Universität de Munique, Alemanha (LMU)
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira
Membro titular do International Psoriasis Council - IPC

² Professor Associado de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Mestre e Doutor em Medicina pela UFMG
Especialista em Dermatologia (MEC, AMB)

INTRODUÇÃO

A psoríase não é rara na população pediátrica. Nesta faixa etária, caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crônica e recorrente, por vezes com manifestações distintas daquelas observadas em adultos, com forte impacto físico e comprometimento da qualidade de vida.

A psoríase corresponde a cerca de 4% de todas as dermatoses observadas em doentes menores de 16 anos. Aproximadamente, um terço dos adultos acometidos refere início da doença antes dos 16 anos de idade e cerca de 25% das crianças acometidas apresentam menos de dois anos de idade.

Dados recentes questionam se o início precoce da psoríase acarretaria uma evolução mais grave do quadro durante a vida. Estudo com cerca de 2000 adultos com psoríase, entre os quais 37% com início do quadro antes dos 18 anos de vida, não demonstraram diferença significativa na gravidade do quadro em relação ao início precoce ou tardio da doença.

Por outro lado, o histórico familiar de psoríase parece prever início mais precoce do quadro. Cerca de 2/3 das crianças com psoríase apresentam histórico familiar de psoríase. Os riscos de ocorrência de psoríase durante todo o período de vida de um indivíduo são calculados em: 2,5%, 28% e 65%, quando nenhum dos pais, um dos pais ou ambos são afetados, respectivamente.

As medicações sistêmicas utilizadas na psoríase bem como a fototerapia possuem indicação limitada na infância, decorrente dos efeitos acumulativos das drogas, da baixa aceitação e do risco de teratogenicidade. O sucesso terapêutico, nesta faixa etária, está relacionado a uma série de fatores. As crianças dependem dos adultos para a obtenção e utilização adequada das medicações, sendo estas de uso tópico ou sistêmico. Assim, os familiares devem estar bem informados sobre as diferentes manifestações da doença, sua evolução, fatores de risco para recorrências e efeitos adversos relacionados aos diferentes tratamentos. Nesta faixa etária, a aderência é outro quesito determinante para o sucesso terapêutico.

Aspectos epidemiológicos

Dados sobre a incidência e prevalência da psoríase na faixa pediátrica são variáveis de acordo com a população estudada. A prevalência nesta faixa etária varia de 0% em Taiwan a 2,1% na Itália. Estudos populacionais do Reino Unido evidenciam uma prevalência de 0.55% em crianças dos 0–9 anos e 1.4% dos 10–19 anos de idade. Dados recentes da Alemanha demonstram prevalência anual de 1.7% e prevalência acumulada de 1.37%, em indivíduos abaixo dos 18 anos de idade.

Estima-se que cerca de 40% dos pacientes portadores desenvolvem sinais da doença antes dos 20 anos, 30% antes dos 15 anos, 10% antes dos 10 anos, 6,5% antes dos cinco anos e 2% antes dos dois anos de vida.

Apesar da maior prevalência de psoríase em crianças do sexo feminino relatada no passado, estudos atuais indicam que ambos os gêneros são afetados igualmente, como ocorre nos adultos.

Fatores desencadeantes

Os fatores ambientais desencadeantes de psoríase, na infância, diferem daqueles observados nos adultos como, por exemplo, a exposição a medicamentos. Tal fato pode explicar, ao menos parcialmente, as diferenças nas apresentações clínicas nesses dois grupos etários.

Apesar do estresse estar presente em grande número de casos, o fator desencadeante mais importante nas crianças é a infecção. Há evidências consideráveis sugerindo que a psoríase pode ser desencadeada ou exacerbada por infecções bacterianas, em especial, as produzidas pelos estreptococos beta-hemolíticos (grupo A de Lancefield). Essas bactérias atuam através da produção de superantígenos e seriam provenientes, na maioria dos casos, da orofaringe. A dermatite perianal estreptocócica seria outro possível sítio primário da infecção.

Ainda que os quadros infecciosos possam preceder ou acompanhar a instalação de qualquer forma clínica de psoríase, particularmente, essa associação é notável com a psoríase gotada aguda das crianças.

Apresentações clínicas

A frequência relativa dos tipos clínicos de psoríase e as formas de apresentação da doença diferem entre os adultos e as crianças.

A psoríase em placas é a variante clínica mais frequente, em crianças e adolescentes (34 – 84%), desconsiderando-se a forma que acomete a área das fraldas.

As lesões se caracterizam por pápulas e placas eritematosas, bem delimitadas, de tamanhos variados e com a descamação prateada, dispostas, frequentemente, de maneira simétrica. Na infância, a psoríase pode apresentar características atípicas, ou seja, placas eritematosas únicas ou pouco numerosas e ligeiramente descamativas, que acometem áreas insólitas, especialmente a região da face - principalmente a porção periorbitária, perioral e nasal. O acometimento folicular, com prurido variável, é característico da psoríase infantil, melhor detectado nas lesões dos membros. Podem ocorrer também formas hipocromiantes frustras, que simulam a pitiíase alba.

As lesões clássicas acometem habitualmente o couro cabeludo, seguido da superfície extensora das extremidades e tronco. O acometimento das mãos, dos pés, da genitália e das áreas flexurais, inclusive da região periumbilical, também é mais comum em crianças.

A forma congênita, definida como a ocorrência de qualquer uma das variantes clínicas da psoríase ao nascimento ou durante os primeiros dias de vida, é extremamente rara. Os casos de psoríase eritrodérmica congênita ou neonatal são ainda mais raros e demandam pronta intervenção. O diagnóstico diferencial, nestes casos, inclui a síndrome da pele escaldada estafilocócica, a síndrome do choque tóxico, a candidíase, as ictioses congênitas, as imunodeficiências como a síndrome de Omenn, os distúrbios metabólicos, a dermatite atópica e seborreica, a pitiíase rubra pilar e a mastocitose generalizada.

O acometimento do couro cabeludo, com a presença de escamas brancas, aderentes e espessas ao

redor dos folículos pilosos com leve eritema (pseudotinea amiantácea), pode levar à queda temporária dos cabelos ou mesmo à alopecia psoriásica. Pode também ocorrer lesão única em placa ou mesmo lesões mal delimitadas e descamativas, clinicamente indistinguíveis da dermatite seborreica.

Topografia característica em crianças é o acometimento na área das fraldas (*psoriatic diaper rash*), que ocorre em crianças com até dois anos de idade. Diferentemente da dermatite de fraldas (dermatite de contato), as lesões apresentam eritema mais claro e mais brilhante, bordas bem delimitadas e envolvimento das dobras inguinais, com prurido variável. Classicamente, estes sinais e sintomas respondem muito pouco ao tratamento convencional para dermatite de fraldas. Após o surgimento de lesões na área das fraldas, algumas crianças desenvolverão lesões clássicas de psoríase, enquanto em outras ocorre regressão do quadro.

A psoríase gotada é uma variante clínica da psoríase que acomete os doentes pediátricos numa frequência que varia entre 6,4% a 44%. O quadro cutâneo aparece, de forma abrupta, geralmente, sendo precedida por uma infecção estreptocócica (56 – 85% dos casos), comumente de vias aéreas superiores. As lesões papulosas arredondadas ou ovais estão dispostas simetricamente, em toda a superfície corpórea, na qual predomina o tronco e a raiz dos membros. A psoríase gotada habitualmente regride espontaneamente em meses. Ocasionalmente, as lesões podem persistir e aumentar de tamanho, tomando as características de psoríase em placas. Num prazo de 10 anos, entre um e dois terços dos doentes com diagnóstico de psoríase em gotas evoluem para a forma crônica em placas.

A psoríase linear se caracteriza por lesões eritematoescamosas que seguem as linhas de Blaschko. Pode ter início na infância ou idade adulta, tanto que acometem, essencialmente, o tronco ou os membros com extensão e progressão variáveis. Deve ser diferenciada do nevo epidérmico verrucoso e inflamatório linear (NEVIL), que surge na infância e acomete,

principalmente, a região inguino-crural e genital, seguindo também as linhas de Blaschko. O prurido pode ser intenso. Apesar de a histopatologia evidenciar a dermatite psoriasiforme, a cronicidade das lesões e a resistência a qualquer forma de intervenção terapêutica o diferenciam da psoríase linear.

Em crianças, a psoríase pustulosa é rara. Caracteriza-se por múltiplas pústulas, estéreis, sobre base eritematosa. Pode ser generalizada ou localizada. A forma generalizada (von Zumbusch) pode ser desencadeada, em um paciente com psoríase vulgar por interrupção do corticoide sistêmico, hipocalcemia, infecção ou irritantes locais. Geralmente, há comprometimento do estado geral, febre alta e leucocitose. A erupção é súbita generalizada, porém, comumente, persiste por poucas semanas, revertendo ao quadro anterior ou se transformando em psoríase eritrodérmica. A forma localizada compreende três subformas: a psoríase pustulosa em placas ou anular, a acrodermatite contínua de Hallopeau (pústulas ou lagos de pus nos quirodáctilos e, mais raramente, dos pododáctilos, de curso crônico, sem tendência a remissão espontânea) e a pustulose palmoplantar (é caracterizada por surtos de pústulas estéreis e compromete as palmas e/ou plantas, simetricamente, sem manifestações). Complicações raras desta forma de psoríase, descritas em crianças, são: a insuficiência renal, a icterícia colestática, as lesões líticas ósseas e a osteomielite multifocal estéril. A forma anular que associa lesões eritematodescamativas e pústulas periféricas parece ser exclusiva da infância. Esta variante pode ser acompanhada de febre, osteomielite asséptica e comprometimento pulmonar.

As apresentações clínicas menos comuns em crianças são a variante eritrodérmica e a artrite psoriásica.

Na psoríase eritrodérmica, ocorre eritema intenso, universal, com descamação variável. Pode ocorrer, na evolução natural da doença ou, mais constantemente, após as terapias intempestivas, a interrupção de corticoterapia ou em pacientes com SIDA. Há nítido predomínio do eritema sobre a descamação. Pode

ocorrer hiper ou hipotermia e, em casos de longa duração, pode haver a diminuição do débito cardíaco e o comprometimento da função hepática e renal. Eminente risco de choque cardiovascular e mesmo séptico torna estes doentes extremamente graves, porque demandam imediata internação e pronta intervenção terapêutica, associada a medidas de suporte.

A artrite psoriásica caracteriza uma forma de artrite soronegativa, encontrada entre 5 e 42% dos doentes de psoríase, sendo rara na infância. Por outro lado, 8 a 20% dos casos de artrite na infância são diagnosticados como artrite psoriásica. O pico de incidência está entre 9 e 12 anos de idade e o sexo feminino é ligeiramente mais acometido (F:M = 3:2). Eventualmente, as alterações oftalmológicas podem estar associadas à artrite psoriásica. A uveíte psoriásica, uma forma de uveíte anterior assimétrica, ocorre em 14-17% de crianças com artrite psoriásica juvenil.

As alterações ungueais são observadas entre 10-40% das crianças com psoríase, podendo preceder o aparecimento das lesões cutâneas e ser, durante anos, a única manifestação da afecção. O grau de envolvimento depende da localização do processo psoriásico, no aparelho ungueal, da intensidade e do tempo de evolução da moléstia. O aspecto mais frequente é de depressões cupuliformes, também designados de pits ungueais (unhas em dedal), por acometimento da prega ungueal proximal.

Acometimento acral com graus variáveis de onicodistrofia pode ser a única manifestação em crianças. O envolvimento ungueal aumenta com a idade, com a duração e extensão da doença e com a presença de artrite psoriásica. Para confirmar o diagnóstico, é necessário sempre excluir a onicomicose por exame micológico. Lembrar que ambas podem coexistir, uma vez que a psoríase ungueal aumenta a chance de contaminação por dermatófitos.

Tratamento

Os cuidados terapêuticos, na infância, devem levar em consideração um fato de extrema importân-

cia: as crianças dependem, total ou fundamentalmente, da participação dos pais ou responsáveis para a aplicação correta dos medicamentos, pré-requisito básico para a obtenção de bons resultados. Portanto, toda a família deve ter conhecimento do esquema terapêutico e participar ativamente da sua execução. É igualmente importante que todos sejam instruídos acerca da natureza da doença, para que se estimule uma abordagem positiva. Pacientes em idade escolar são particularmente susceptíveis aos comentários, comparações e críticas de seus pares e podem necessitar de psicoterapia.

A maior parte dos casos de psoríase em crianças pode ser tratada com medicações tópicas, sendo empregadas, basicamente, as mesmas preparações dos adultos (o coaltar, os corticosteroides, a antralina, o calcipotriol, etc.).

Nos casos de psoríase infantil, os corticosteroides tópicos representam a terapêutica tópica mais utilizada. A eficácia da resposta varia conforme a forma clínica, sendo alta na psoríase invertida, moderada na psoríase do corpo e discreta na psoríase palmoplantar e ungueal. Por outro lado, os efeitos adversos limitam a sua utilização, principalmente a longo prazo

Os emolientes e/ou umectantes deverão ser incluídos, em qualquer esquema terapêutico, seja como coadjuvante ou alternando com os produtos ativos seja, até mesmo, em fases assintomáticas.

A fototerapia (UVB) e, especificamente, a fototerapia com UVB de banda estreita de 311nm, é uma alternativa eficaz para casos mais extensos ou refratários. Não há estudos demonstrando a segurança da PUVA em crianças abaixo de oito anos, mas o método pode ser empregado em adolescentes.

A terapêutica sistêmica deve ser considerada nos casos de psoríase moderada a grave não responsiva a tópicos e fototerapia, na psoríase eritrodérmica, artropática e pustulosa. A maior experiência acumulada é com a acitretina. Nos casos de psoríase infantil, o risco do fechamento prematuro das epífises ósseas parece ser pequeno e pode ser minimizado

com o uso da menor dose eficaz possível (em geral entre 0,25 e 0,6 mg/kg/dia).

A segurança e a eficácia do metotrexato são bem conhecidas e apropriadamente avaliadas em trabalhos adequados na área da quimioterapia oncológica. Devem ser prescritas as mínimas doses terapêuticas, preferencialmente, na faixa entre 0,2-0,4mg/kg/semana. As vacinas de vírus vivos ou atenuados devem ser evitadas durante a terapêutica com metotrexato.

A ciclosporina apresenta indicação específica para aqueles casos graves e rapidamente progressivos. Suas indicações, doses e monitorização podem ser consultadas no capítulo específico deste guia. A imunização com vírus vivo ou atenuado deve ser evitada durante o período de tratamento e entre 3 a 12 meses após o seu término, dependendo da dose empregada.

Na psoríase da infância, o uso de medicamentos imunobiológicos é bastante limitado. Em estudo da literatura, crianças entre quatro e 17 anos com psoríase moderada a grave responderam de forma favorável ao etanercepte (antiTNF), na dose de 0,8 mg/kg/semana (máximo de 50mg), administrada por via subcutânea, no total de 48 semanas. Foram observados quatro eventos adversos sérios (pneumonia, gastroenterite, desidratação e remoção cirúrgica de cisto ovariano) que se resolveram sem sequelas. Outros imunobiológicos aguardam aprovação para o uso em crianças com psoríase.

Uma vez que muitos casos de psoríase na infância têm como fator desencadeante as infecções bacterianas, parece potencialmente justificável o emprego de medidas como antibioticoterapia. Contudo, a inexistência de estudos apropriadamente desenhados e com número significativo de pacientes faz com que essas intervenções permaneçam controversas. A relativa segurança dos antibióticos, principalmente, se comparada aos efeitos colaterais de outras drogas sistêmicas, as quais são utilizadas no tratamento da psoríase, torna esses fármacos atraentes, mesmo na ausência de comprovação científica. □

REFERÊNCIAS

1. Tollefson MM, Crowson SC, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):979-987.
2. Vogel SA, Yentzer B, Davis SA, Feldman SR, Cordero KM. Trends in pediatric psoriasis outpatient health care delivery in the United States. *Arch Dermatol.* 2012 Jan;148(1):66-71.
3. Watson W, Cann HM, Farber EM, Nall ML. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1972;105:197-207.
4. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370:263- 71.
5. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:555-62.
6. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:616-24.
7. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:563-7.
8. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):633-636.
9. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25:606-15.
10. Ockenfels HM. Triggermechanismen der Psoriasis. *Hautarzt.* 2003;54:215-23.
11. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007;25:535-46.
12. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's – Dermatology in general medicine.* 6th ed. New York: McGraw Hill; 2003. p. 407- 27.
13. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's – Textbook of Dermatology.* 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2004. p. 35.1- 69.
14. Janniger CK, Schwartz RA, Musumeci ML, Tedeschi A, Mirona B, Micali G. Infantile psoriasis. *Cutis.* 2005;76:173-7.
15. Erupções eritemato-escamosas. In: Sampaio SAP Rivitti EA. *Dermatologia.* 3 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p. 231- 41.
16. Criado PR, Valente NY, Michalany N, Martins JE, Romiti R, Aoki V, et al. An unusual association between scalp psoriasis and alopecia areata: the Renbök phenomenon. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:320-1.
17. Lewkowicz D, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2004;17:364- 75.
18. Gladman DD, Brockbank J. Psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9:1511-22.
19. Kleinert S, Feuchtenberger M, Kneitz C, et al. Psoriatic arthritis: clinical spectrum and diagnostic procedures. *Clin Dermatol.* 2007;25:519-23.
20. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on the therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:1- 27.
21. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:510-18.
22. Farber EM, Nall L. Childhood psoriasis. *Cutis.* 1999; 64:309-14.
23. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Ped Dermatol.* 2001; 18:188-98.
24. Rogers M. Childhood psoriasis. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 14:404-9.
25. Burden AD. Management of psoriasis in childhood. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24:341-5.
26. Wilson JK, Al-Suwaidan SN, Krowchuk D, et al. Treatment of psoriasis in children: is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy? *Ped Dermatol.* 2003; 20:11-5.
27. Carneiro SCS. Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
28. de Oliveira ST, Maragno L, Arnone M, Fonseca Takahashi MD, Romiti R. Generalized Pustular Psoriasis in Childhood. *Pediatr Dermatol.* 2010 Jul-Aug;27(4):349-54.
29. Cordero KM. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin Therapy Lett.* 2008;13(4):1-3.
30. Cordero KM. Topical therapy for the management of childhood psoriasis: part I. *Skin Therapy Lett.* 2008;13(3):1-3.
31. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008;358:241-51.
32. Romiti R, Maragno L, Arnone M, et al. Psoríase na infância e adolescência. *An Bras Dermatol.* 2009;84:9-22.

CAPÍTULO 18

Manejo do paciente grave internado

Alexandre Gripp¹

André Vicente Esteves de Carvalho²

Igor Brum Cursi³

Cacilda da Silva Souza⁴

¹ Professor Assistente de Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Preceptor do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense
Ex Professor de Dermatologia da Universidade Gama Filho
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

² Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira.
Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Preceptor do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Coordenador do Ambulatório de Psoríase do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

³ Professor Substituto do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ
Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

⁴ Professora de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
Doutorado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
Pós-doutorado pela Universidade da Califórnia, San Diego
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira
Coordenadora do Ambulatório de Psoríase do Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

A maioria dos pacientes com psoríase se enquadra em critérios que definem sua doença como leve ou moderada, e uma parcela menor, como moderada a grave. Embora a doença possa ter o curso imprevisível, em geral, neste último grupo reside o potencial risco da internação hospitalar, seja pela acentuação da gravidade e risco de morte, seja pela necessidade do emprego de terapias e cuidados intensivos hospitalares para o controle do quadro. O tratamento hospitalar pode reduzir o risco de morte no paciente com psoríase grave e propiciar resultados mais rápidos e eficazes comparados às terapias ambulatoriais.^{1,2}

O papel dos cuidados mais intensivos para a psoríase, em unidades de internação, já a partir da década de 70, progressivamente se modificou com a introdução de terapêuticas sistêmicas, tais como a fototerapia sistêmica e o metotrexato, que possibilitou a substituição pelo acompanhamento e cuidados ambulatoriais.^{3,4} Entretanto, alguns pacientes com psoríase ainda podem requerer internação hospitalar para estabilizar e reverter sua condição de gravidade.⁵

As internações motivadas pela psoríase podem representar entre 10% a 31% do volume de admissões em enfermarias de assistência especializada em Dermatologia.⁶ Embora o período de internação possa variar em cada um dos centros especializados, o período médio é de 15 dias. Em geral, é mais prolongado em centros de assistência de alta complexidade, ou para os casos mais graves da doença, assim como para os indivíduos mais idosos (>70 anos), e para aqueles que portam as variadas comorbidades associadas à psoríase.⁶

Entre as principais causas de exacerbação da psoríase, que levam à internação hospitalar, estão incluídas as infecções, principalmente de vias aéreas superiores; a interrupção abrupta de medicações, corticosteroides sistêmicos ou tópicos usados em extensas áreas da superfície corporal, ciclosporina ou metotrexato; estresse; abuso do consumo de álcool; ou uso de drogas indutoras de lesões [por exemplo, terbinafina, antimaláricos, betabloqueadores].⁷

Em decorrência da extensão e/ou gravidade da doença, comumente os quadros de psoríase eritrodérmica (PE) e psoríase pustulosa generalizada (PPG) exigem hospitalização para cuidados mais intensivos.⁴ Nestas condições, a internação hospitalar tem se mostrado efetiva e resulta em melhora, demonstradas por meio de instrumentos objetivos de mensuração da gravidade e extensão da doença e da qualidade de vida dos pacientes.⁵

A síndrome do extravasamento capilar sistêmico (*capillary leak syndrome*) é grave e apresenta alta taxa de mortalidade. Embora presente na rotina dos ambulatórios e enfermarias dedicados ao tratamento do paciente com psoríase grave, é quadro ainda pouco discutido.⁸ De patogenia incerta, consiste no aumento da permeabilidade vascular, com transferência de líquido e proteínas do meio intravascular para o interstício, com possibilidade de choque hipovolêmico.⁸ Nesses casos, a hospitalização para o controle hemodinâmico do paciente é fundamental, além do tratamento da causa que desencadeou a síndrome.

Para a tomada de decisão da hospitalização de pacientes com psoríase grave podem ser adotados critérios, como observado no Quadro 1 a seguir.⁹

Como uma das causas mais comuns de internação, a psoríase eritrodérmica (PE) compreende o envolvimento cutâneo difuso, com inflamação, com ou sem esfoliação, e com 75% a 90% da área da superfície corporal total. A psoríase pustulosa generalizada (PPG), conhecida também por psoríase de von Zumbusch, é o desenvolvimento de eritema difuso, seguido de erupção extensiva de pústulas estéreis (1-2 mm). Frequentemente, o quadro se instala abruptamente e pode estar associado com dor cutânea, febre e tremores, e pode consistir em episódio ameaçador a vida. O tipo Von Zumbusch é raro em crianças, e quando do acometimento de gestantes é denominado impetigo herpetiforme.^{10,11}

As formas graves da psoríase, PE e PPG, são acompanhadas do aumento da morbidade e da mortalidade decorrentes do risco de superinfecção

Quadro I: Critérios para hospitalização de pacientes com psoríase (modificado de Bohm e Voorhees, 1984)

- Tratamento disponível ou realizado exclusivamente em ambiente hospitalar;
- Doença extensa, com mais de 25% da superfície corporal afetada, sem controle após 4 semanas de tratamento ambulatorial ou doença menos extensa associada a um ou mais dos seguintes:
 - Doença grave nas mãos, pés, genitais e flexuras;
 - Mobilidade comprometida por doença articular;
 - Doença concomitante que requeira hospitalização;
 - Complicações da (s) terapêutica (s) para psoríase;
 - Doença com alto impacto social, emocional ou físico;
 - Doença grave, com mais de 50% da superfície corporal afetada com ou sem as complicações listadas anteriormente;
- Exacerbação ou crise aguda de psoríase:
 - Psoríase pustulosa generalizada;
 - Psoríase eritrodérmica;
 - Psoríase aguda eruptiva com aumento de duas vezes na superfície corporal afetada no período de um mês.

secundária por bactérias ou fungos.^{10,12} A PPG pode ser raramente acompanhada por complicações extracutâneas, tais como a síndrome da angústia respiratória aguda¹³ e a colangite neutrofílica.¹⁴

Nestes casos, medidas emergentes de suporte com terapêuticas sistêmicas e hospitalização devem ser fortemente consideradas, assim como a necessidade imediata da intervenção farmacológica para o rápido controle da doença. A hospitalização dos casos graves pode garantir a monitoramento sinais vitais e de infecção e o controle do balanço hidroeletrólítico.

Na PE, os achados clínicos podem incluir linfadenopatia, febre, taquicardia e edema periférico; no entanto, não são específicos e podem estar presentes na eritrodermia de diferentes etiologias.^{9,12}

Em decorrência de extensas áreas do comprometimento cutâneo, o estado hemodinâmico deve ser avaliado e monitorado, por conta da perda de água e eletrólitos por via transepidermica. Significante morbidade pode ocorrer decorrente de desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, perda proteica, insuficiência cardíaca e infecção.

O monitoramento clínico e laboratorial dos pacientes hospitalizados deve ser estreito e abranger os frequentes distúrbios que acompanham os qua-

dos graves da psoríase. O acompanhamento com registro dos sinais vitais é imprescindível, principalmente, com vistas à detecção precoce dos quadros infecciosos, os quais devem ser suspeitos quando da alteração da temperatura corporal (hipertermia/hipotermia). Nestes casos, a coleta de material e culturas de possíveis focos infecciosos e hemoculturas seriadas são essenciais para o tratamento dos quadros infecciosos a ser guiado por antiobiogramas.¹²

As interconsultas - em diferentes especialidades clínicas - e exames complementares - de elevada complexidade - podem ser necessários.

Os achados das anormalidades laboratoriais podem compreender: a velocidade de hemossedimentação elevada, a hipoalbuminemia, a leucocitose ou leucopenia, a anemia, a elevação da dehidrogenase láctica, das transaminases hepáticas, do ácido úrico e cálcio séricos, das proteínas de atividade inflamatória (proteína C-reativa).

Os exames laboratoriais ainda recomendados são aqueles da avaliação das enzimas hepáticas, da função renal e do perfil lipídico, e o rastreamento para tuberculose, hepatites e SIDA.¹²

Na condição de quadro agudo, há a preeminência do rápido controle da doença psoriásica, que exige o tratamento sistêmico e de alta efetividade. A

escolha da terapêutica ótima será baseada na combinação das condições clínicas, da gravidade da doença, dos fatores de risco, do potencial de gestação e das comorbidades presentes em cada paciente, as quais podem representar contraindicações relativas ou absolutas a certas terapêuticas sistêmicas. Deve ser ainda guiado pelo histórico do uso, das reações adversas e das doses acumuladas dos tratamentos antipsoriásicos prévios.

Vale ressaltar que não há o modo único ou correto de abordar estes casos, dado à falta de estudos comparativos entre drogas, e sendo cada paciente único no que pese as circunstâncias clínicas e sociais.¹² A abordagem terapêutica pode ser baseada na eficácia de resultados, em curtos períodos (resgate), e, posteriormente, ser substituída por terapêuticas apropriadas para longos períodos.¹⁵

A primeira linha de tratamento recomendada para casos de PE instáveis, na ausência de contraindicações, é a ciclosporina ou o infliximabe, por apresentarem rápido início de ação.¹² Já para os pacientes com contraindicação relativa ou absoluta para o uso destas drogas, ou para aqueles com quadros menos agudos, a primeira linha de tratamento recomendada é a acitretina ou metotrexato, sendo a primeira contraindicada para mulheres com desejo ou potencial de gestação. Nestes casos, o uso do etanercepte, adalimumabe ou ustekinumabe pode ser opção útil, assim como as terapêuticas combinadas podem ser superiores à monoterapia, no entanto estudos adicionais e controlados são ainda necessários.^{12,15,16}

O emprego de corticosteroides sistêmicos deve ser evitado no manejo da PE, por precipitar a exacerbação quando da sua interrupção. Em condições

excepcionais, podem ser utilizados com cautela.¹²

A fototerapia, em geral, não é recomendada, pois, nesta condição, os pacientes são fotossensíveis e pode ser difícil administrar as doses suberitematógênicas. PUVA pode ser indicado com cautela e trazer benefícios para alguns quadros graves de PE.¹²

As terapêuticas tópicas, incluindo os corticosteroides tópicos, de média potência e emolientes, particularmente quando aplicados sob oclusão, podem ser usados para propiciar o alívio da dor e o conforto ao paciente, e ser útil na restauração da função de barreira da pele.¹⁵

Na PPG em adultos, a primeira linha de tratamento é a acitretina, a ciclosporina ou o metotrexato. Em decorrência do rápido início de ação, muitos consideram a ciclosporina ou o infliximabe na doença aguda e grave. Os corticosteroides sistêmicos também são efetivos para o tratamento de episódios agudos de PPG, mas devem ser evitados por causa da recorrência súbita com a sua interrupção. Adalimumabe, etanercepte, fototerapia e terapêuticas tópicas são segunda linha de tratamento. PUVA não é recomendado para as formas inflamatórias agudas da psoríase pustulosa.^{11,16}

Na PPG da criança, a primeira linha de tratamento consiste em: acitretina, acitretina em combinação com prednisona oral, metotrexato, ciclosporina e etanercepte; e a segunda linha inclui adalimumabe, infliximabe e fototerapia UVB *narrowband*. No impetigo herpetiforme da gestante, a ciclosporina (categoria C), os corticosteroides orais, o infliximabe (categoria B) e os agentes tópicos compreendem a primeira linha; e a fototerapia UVB *narrowband* a segunda linha.^{11,15,16} □

REFERÊNCIAS

1. Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis - an index of disability. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1987; 12: 8-II.
2. Prodanovich S, Kirsner R, Taylor R. Treatment of patients hospitalized for psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2000; 18(3): 425-35.
3. Stern RS. Inpatient hospital care for psoriasis: a vanishing practice in the United States. PUA Follow-up Study. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:445-50.
4. Storan ER, McEvoy MT, Wetter DA, El-Azhary RA, Bridges AG, Camilleri MJ, Davis MD. Experience with the dermatology inpatient hospital service for adults: mayo clinic, 2000-2010. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 16. doi:10.1111/jdv.12010. [Epub ahead of print]
5. Ayyalaraju RS, Finlay AY, Dykes PJ, Trent JT, Kirsner RS, Kerdel FA. Hospitalization for severe skin disease improves quality of life in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(2):249-54
6. Woods AL, Rutter KJ, Gardner LS, Lewis VJ, Saxena S, George SA, Chalmers RJ, Griffiths CE, Speight EL, Anstey AV, Ronda L, McGibbon D, Barker JW, Smith CH. Inpatient management of psoriasis: a multicentre service review to establish national admission standards. *Br J Dermatol*. 2008;158:266-72. Epub 2007 Dec 7.
7. Yeh M, Tsai T. Clinical analysis of psoriatic inpatients - a 10-year retrospective study. *Dermatol Sinica*. 2007; 25: 103-111.
8. Barnadas MA, Cisteró A, Sitjas D, Pascual E, Puig X, de Moragas JM. Systemic capillary leak syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Feb; 32:364-6
9. Bohm ML, Voorhees JJ: White paper on hospitalization for psoriasis care. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 10:842-51.
10. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:1-20. Epub 2009 Jul 28.
11. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, Kalb RE. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67:279-88. Epub 2012 May 18.
12. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, Van Voorhees AS; National Psoriasis Foundation Medical Board. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:655-62. Epub 2009 Aug 8.
13. Kluger N, Bessis D, Guillot B, Girard C. Acute respiratory distress syndrome complicating generalized pustular psoriasis (psoriasis-associated aseptic pneumonitis). *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64:1154-8. Epub 2010 Jul 15.
14. Viguier M, Allez M, Zagdanski AM, Bertheau P, de Kerviler E, Rybojad M, Morel P, Dubertret L, Lémann M, Bachelez H. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology*. 2004; 40(2):452-8.
15. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R, American Academy of Dermatology Work Group. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:137-74. Epub 2011 Feb 8
16. Viguier M, Pagès C, Aubin F, Delaporte E, Descamps V, Lok C, Beylot-Barry M, Séneschal J, Dubertret L, Morand JJ, Dréno B, Bachelez H; Groupe Français de Recherche sur le Psoriasis. Efficacy and safety of biologics in erythrodermic psoriasis: a multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2012; 167:417-23. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10940.x. Epub 2012 Jun 11.

CAPÍTULO 19

Terapias emergentes

Maria Denise Fonseca Takahashi¹

Adriana Maria Porro²

¹ Professora Doutora Colaboradora Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Supervisora de Equipe Técnica na Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP até dez 2011. Atualmente Médica Pesquisadora da FMUSP

Responsável pelo Ambulatório de Psoríase na Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP

Mestre em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Doutora em Medicina – Área Dermatologia pela FMUSP

Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

² Professora Adjunta do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Mestre em Dermatologia pela Escola Paulista de Medicina - (UNIFESP)

Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina - (UNIFESP)

Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

As formas leves de psoríase podem ser tratadas apenas com medicações tópicas. Atualmente, as disponíveis no mercado são poucas e podem ser responsáveis por efeitos colaterais e perder parte da eficácia após anos de uso.¹ Apenas nos últimos anos, novas pequenas moléculas estão sendo avaliadas em estudos clínicos, podendo corresponder, num futuro próximo, a tratamentos mais seguros e confortáveis para o paciente.

Os quadros extensos ou mais graves, geralmente, necessitam de abordagem sistêmica. Por muitos anos, a fototerapia, o metotrexato, a acitretina e a ciclosporina foram as principais formas de tratamento da psoríase moderada a grave. Na última década, entretanto, o advento dos medicamentos biológicos, tais como os agentes antiTNF- α e antiIL-12p40 revolucionaram o tratamento desses casos. Apesar disto, ainda há pacientes que não apresentam resposta satisfatória a estas drogas. Todas essas medicações começam a perder a eficácia após alguns anos e a recorrência é inevitável.² Seu uso requer monitoramento constante dos efeitos colaterais, inclusive pelo risco de infecções graves. A segurança, em longo prazo, não está ainda estabelecida, pelo menos para alguns deles. São poucos os estudos comparativos,³ nenhum em longo prazo até o momento, entre um e outro imunobiológico, que possa orientar o dermatologista sobre qual a melhor medicação para tratar o seu paciente. Também não há estudos controlados mostrando o benefício de possíveis associações dos imunobiológicos com as medicações tradicionais para psoríase.

Espera-se, num futuro próximo, tanto estudos comparativos como estudos observacionais, em longo prazo, que permitam ao dermatologista o emprego seguro de esquemas terapêuticos para o controle da psoríase.

Com a melhor compreensão da complexa imunopatogênese da psoríase, muitas novas substâncias estão em desenvolvimento para o seu tratamento:

Novos biológicos antiTNF- α , como o certolizumabe pegol, o ART621, o ISIS 104838 e o golimumabe, vêm sendo estudados.

O golimumabe, de administração mensal, já foi aprovado para uso em psoríase artropática.^{4,5} Novos agentes antiIL-23 (briakinumabe, SCH-900222, CNT01959, APG-2305 e LY-2525623) estão sendo testados.^{6,7} A interleucina 17 já vem sendo proposta como alvo de estudos tanto com anticorpos antiIL-17 (secukinumabe, LY-2439821) como contra seus receptores (brodalumabe),^{8,9,10,11} bem como a IL-22 (fezakinumabe e RG-4934)(12) e a IL-20 (7). Muitos outros anticorpos monoclonais e algumas proteínas de fusão encontram-se em várias fases de estudo, como os anticélulas T (abatacept, siplizumabe, AbGn-168, BT061), inclusive para uso tópico (IP10.C8).

Paralelamente, pequenas moléculas que possam atuar na ativação da célula T, vêm sendo estudadas:

Outros inibidores da calcineurina (voclosporina) podem ser tão ativos como a ciclosporina e apresentar menor toxicidade renal.^{13,14}

Estudos mais recentes revelaram uma segunda via de ativação da célula T.¹⁵ Ela seria mediada pela família proteinoquinase C (PKC). Várias substâncias que promovem a inibição seletiva da PKC podem ser eficazes tanto na rejeição de enxertos como na psoríase. Esses inibidores se encontram em vários estágios de investigação clínica. Podem ser usados por via oral ou diretamente sobre a lesão de psoríase. A sotrastaurina, um inibidor pan PKC (inibe as 3 isoformas: PKC θ , PKC α e PKC β) vem sendo estudada para uso oral. Esta droga inibe a proliferação de células T e impede a produção de citocinas inflamatórias pelas células T ativadas, queratinócitos e macrófagos.^{16,17} A família Janus Kinase (JAK) é responsável por mediar o sinal de transdução de uma variedade de citocinas, implicadas na patogênese da psoríase, incluindo IL-12, IL-23 e IFN- γ . INCB018424, uma pequena molécula inibidora da JAK com atividade preferencial para JAK 1 e 2, está sendo desenvolvida para tratamento tópico da psoríase.¹⁸ Outro inibidor das JAKs 1 e 2, ruxolitinibe¹⁹ e inibidores da JAK 3 (tofacitinibe e ASP015K), vêm sendo testados em uso oral,²⁰ sendo o tofacitinibe também avaliado em

uso tópico.^{21,22} Outras moléculas em estudo são os inibidores da Tirosina Kinase FMS-like (lestaurtinibe e FLT3) que inibem a apresentação de antígenos, os inibidores da Tirosina Kinase esplênica (fostamatini-be), inibidores da Proteína Kinase mitógeno ativada p-38 (BMS582949) e inibidores do fator de crescimento epidérmico (erlotinibe).^{4,23-28}

Outro alvo de atuação têm sido as fosfodiesterases (PDE). Elas regulam os níveis intracelulares de nucleotídeos cíclicos. As fosfodiesterases tipo 4 (PDE-4) têm o potencial de modular a liberação de mediadores inflamatórios por mecanismos dependentes ou não do c-AMP.²⁹ Foram desenvolvidos inibidores seletivos de diversas PDE-4 como o apremilast, o roflumilast e o cilomilast, o primeiro já mostrando atividade na psoríase, em estudo clínico.³⁰ AN-2728 e MK0873 são outros inibidores da PDE-4, em avaliação para uso tópico, com bons resultados.^{31,32}

Outra linha de estudo são os lipídios, através dos agonistas dos receptores de S1P, que bloqueariam a saída de linfócitos dos linfonodos (ACT-128800) e análogos sintéticos, de fosfolipídeos oxidizados que apresentam atividade anti-inflamatória (VB-201) em estudos com administração oral.³³

Em estudos clínicos fase II e III, diversas outras substâncias são também avaliadas: agonista do receptor de adenosina (CF101),³⁴ inibidor da purina nucleosídeo fosforilase (R3421), inibidor da catepsina S (RWJ-445380), inibidor da cisteína protease (AS101), inibidor da Stat 3 (STA-21, uso tópico), ativador da SIRT1 (sirtuina 1, que inibe Stat 3 e IL-22) (SRT2104, por via oral), receptores de quimiocinas (SCH527123), inibidores do fator de crescimento nervoso (K252a e CT327) e algumas sob avaliação para uso tópico: WBI-1001 e antagonistas da Panselectina (TBC1269).⁴

Mais interessante - e talvez mais útil - seria o possível desenvolvimento de um metotrexato lipossomal para uso sistêmico, menos hepatotóxico. Droga similar, a aminopterina, parece ser mais eficiente e menos tóxica que o metotrexato e, em ensaios clínicos, vem sendo novamente avaliada.³⁵ Outra terapia antifolato, em estudo, é o R3421, que inibe a proliferação de linfócitos e induz apoptose em células T, B e NK.³⁶

Na linha dos retinoides estão sendo avaliados, em uso oral, o talarozole e a alitretinoína. Esta, em estudo clínico fase II, na pustulose palmoplantar.³⁵

Agentes antiangiogênicos, como o AE-941, também estão sendo estudados para uso oral.⁴

Para uso tópico, além dos já mencionados, em diversos ensaios clínicos fase II e III, estão sendo avaliados os análogos e os derivados da vitamina D (LEO-80185, LEO-80190, BF17772, CTA 018, CD 2027, COL 121, becalcolidol e M518-101).⁴ Nos últimos anos, as pesquisas com medicamentos de uso tópico têm sido escassas, apesar de importantes, pois cerca de 75% dos pacientes com psoríase apresentam doença leve a moderada e se candidatam a uso de medicação tópica, isoladamente ou em associação a terapia sistêmica.

Concluindo, podemos antecipar que muitas dessas novas substâncias não vão chegar a ser comercializadas. Elas podem mostrar pouca eficácia no controle do quadro ou podem ser responsáveis por efeitos adversos sérios. Muitas outras, no entanto, poderão ser empregadas na clínica, visto que aumentam sobremaneira a possibilidade de controle, em longo prazo da psoríase. □

REFERÊNCIAS

- Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B, Jullien D, Aubin F, Bachelez H, Joly P, Le Maître M, Misery L, Richard MA, Paul C, Ortonne JP. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 Suppl 3:47-51
- Menter A.: The status of biologic therapies in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Cutis*. 2009 Oct;84(4 Suppl):14-24
- Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A; ACCEPT Study Group. : Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118-28.
- Ryan C, Abramson A, Patel M & Menter A. Current investigational drugs in psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(4): 473-87.
- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60(4):976-86
- Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. : Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo- controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol*. 2008 Feb;144(2):200-7.
- Johson-Huang L, Lowes MA and Krueger J : Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis Mod Mechanisms* 2012; 5:423-33.
- Zaba LC, et al.: Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses *J Exp Med*.2007; 204:3183-94
- Wilson NJ, et al.: Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007; 8:950-57
- Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G: Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010;2:52ra72.
- Russel CB, Kerkof K, Bigler J, Timour M, Welcher AA, Novitskaya I. Blockade of the IL-17R with AMG 827 leads to rapid reversal of gene expression and histopathologic abnormalities in human psoriatic skin. *Atlanta: Society for Investigative Dermatology*;2010.p.S46.
- Kopf M, Bachmann MF, Marsland BJ. Averting inflammation by targeting the cytokine environment. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:703-18.
- Papp K, Bissonnette R, Rosoph L, Wasel N, Lynde CW, Searles G, Shear NH, Huizinga RB, Maksymowych WP. Efficacy of ISA247 in plaque psoriasis: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008 Apr 19;371(9621):1337-42.
- Kunynetz R, Carey W, Thomas R, Toth D, Trafford T, Vender R. Quality of life in plaque psoriasis patients treated with voclosporin: a Canadian phase III, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Dermatol* 2011;21:89-94.
- Sommerer C, Zeier M. AEB071-a promising immunosuppressive agent. *Clin Transplant*.2009 Dec;23 Suppl 21:15-8.
- Manicassamy S. Sotrastaurin, a protein kinase C inhibitor for the prevention of transplant rejection and treatment of psoriasis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 Nov;10(11):1225-35.
- Wagner J, von Matt P, Falter B. Structure-activity relationship and pharmacokinetic studies of sotrastaurin (aeb071), a promising novel medicine for prevention of graft rejection and treatment of psoriasis. *J Med Chem* 2011;54(17):6028-39.
- Punwani N, Williams W, Scherle P, Shi J, Newton R, Burn T, Flores R, Friedman S, Vaddi K, Levy R, Birnbaum J, Gottlieb A: Efficacy and Safety of Topical INCB018424, a Selective Janus Kinase 1 & 2 (JAK1&2) Inhibitor in Psoriasis. Incyte Corporation, Wilmington DE; Department of Dermatology, Tufts Medical Center, Boston, MA.
- Mesa RA. Ruxolitinib, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor for the treatment of myeloproliferative neoplasms and psoriasis. *IDrugs*. 2010 Jun;13(6):394-403.
- West K. CP-690550, a JAK3 inhibitor as an immunosuppressant for the treatment of rheumatoid arthritis, transplant rejection, psoriasis and other immune-mediated disorders. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 May;10(5):491-504.
- Kwatra SG, Dabade TS, Gustafson CJ and Feldman SR. JAK inhibitors in Psoriasis: a promising new treatment modality. *J Drugs Dermatol* 2012;11(8):913-8.
- Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, Gupta P, Krishnaswami S, Tan H and Harness JA. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012; 167:668-77.
- Braselmann S, Taylor V, Zhao H, Wang S, Sylvain C, Baluom M. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:998-1008.
- Piepkorn M, Predd H, Underwood R, Cook P. Proliferation-differentiation relationships in the expression of heparin-binding epidermal growth factor-related factors and erbB receptors by normal and psoriatic human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2003;295:93-101.
- Piepkorn M, Pittelkow MR, Cook PW. Autocrine regulation of keratinocytes: the emerging role of heparin-binding, epidermal growthfactor-related growth factors. *J Invest Dermatol* 1998;111:715-21.
- Johnston A, Gudjonsson JE, Aphale A, Guzman AM, Stoll SW, Elder JT. EGFR and IL-1 signaling synergistically promote keratinocyte antimicrobial defenses in a differentiation-dependent manner. *J Invest Dermatol* 2011;131:329-37.
- Wierzbicka E, Tourani JM, Guillet G. Improvement of psoriasis and cutaneous side-effects during tyrosine kinase inhibitor therapy for renal metastatic adenocarcinoma: a role for epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in psoriasis ? *Br j Dermatol* 2006;155:213-4.

28. Giroux Leprieur E, Friard S, Couderc LJ. Improvement of psoriasis in a lung cancer patient treated with erlotinib. *Eur J Dermatol* 2010;20:243-4.
29. Dastidar SG, Rajagopal D, Ray A.: Therapeutic benefit of PDE4 inhibitors in inflammatory diseases. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007 May;8(5):364-72.
30. Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG, Rohane P, Zeldis JB, Hu CC, Kipnis C. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast. *Curr Med Res Opin*. 2008 May;24(5):1529-38. Epub 2008 Apr 16.
31. Akama T, Baker SJ, Zhang YK, Hernandez V, Zhou H, Sanders V, Freund Y, Kimura R, Maples KR, Plattner JJ. Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 Apr 15;19(8):2129-32. Epub 2009 Mar 9.
32. Nazarian R, Weinberg JM. AN-2728, a PDE4 inhibitor for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 Nov;10(11):1236-42.
33. Feige E, Mendel I, George J, Yacov N, Harats D. Modified phospholipids as anti-inflammatory compounds. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:525-9.
34. David M, Akerman L, Ziv M. Treatment of plaque-type psoriasis with oral cf101: data from an exploratory randomized phase 2 clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(3):361-7.
35. <http://www.Clinicaltrials.Gov/ct2/results?Term=psoriasis>
36. Bantia S, Parker C, Upshaw R. Potent orally bioavailable purine nucleoside phosphorylase inhibitor bxc-4208 induces apoptosis in b- and t-lymphocytes- a novel treatment approach for autoimmune diseases, organ transplantation and hematologic malignancies. *Int Immunopharmacol* 2010;10(7):784-90.

CAPÍTULO 20

Perspectivas futuras

Luna Azulay-Abulafia¹

Cláudia Pires Amaral Maia²

¹ Professora Adjunta da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Professora Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Gama Filho
Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Preceptora do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia do Instituto de Dermatologia Professor Rubem Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro e da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

² Mestre em dermatologia pela UFRJ
Professora assistente de dermatologia do Instituto de pós graduação médica Carlos Chagas – Policlínica Geral do Rio de Janeiro

Uma das grandes dificuldades relacionadas ao planejamento terapêutico das doenças sem notificação compulsória é o desconhecimento de dados epidemiológicos nacionais. O conhecimento adequado da prevalência geral de uma doença, das suas formas mais frequentes, comorbidades, efeitos adversos de tratamentos, dentre outros, são essenciais como subsídio aos órgãos gestores para que se programe políticas de fornecimento de medicamentos e de rede de atendimento, e aos médicos, no sentido de estabelecerem condutas e protocolos terapêuticos que sejam cientificamente adequados, porém compatíveis com a realidade nacional.

Preocupada com esta questão, a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) vem, através do Grupo Brasileiro de Psoríase (GBP), implementando

progressivamente um Registro Nacional em psoríase por vários estados brasileiros, nos seus serviços credenciados de dermatologia, através de seus dermatologistas com experiência acumulada no tema.

Nossa perspectiva é que a consolidação deste grupo de registro - através da alimentação continua de dados e da inclusão de novos centros de atendimento e de dermatologistas privados- possa progressivamente demonstrar o panorama real da doença no Brasil.

Temos também como meta a atualização frequente do Consenso de Psoríase, já que novos tratamentos estão surgindo e os já empregados podem ser reavaliados periodicamente.

Por fim, estamos comprometidos com o contínuo treinamento e atualização de colegas dermatologistas. □