

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Psoríase

Março/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br



<http://conitec.gov.br>

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os



temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Psoríase pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 75ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 75ª reunião do plenário, realizada nos dias 13 e 14 de março de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

PSORÍASE

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que apresenta predominantemente manifestações cutâneas, ungueais e articulares. Costuma ter características clínicas variáveis e um curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial (1, 2), com sua prevalência variando muito no mundo (3). No Brasil, os dados disponíveis são do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia, na qual o diagnóstico de psoríase foi verificado em 1.349 de um total de 54.519 pessoas que consultaram dermatologistas em estabelecimentos públicos e privados, totalizando 2,5% dessa amostra.

A patologia pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator que dificulta a inserção social - quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica (4, 5). Sua fisiopatologia não está completamente elucidada, sendo classificada como doença autoimune. O papel de mecanismos imunes é documentado pela presença de linfócitos T ativados e macrófagos, bem como pela boa resposta a terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios como citocinas, fator de necrose tumoral alfa, interferona gama, endotelina-1, eicosanoides, entre outros também foi verificada (6).

A predisposição genética é um fator relevante na psoríase. A herança é poligênica com risco de cerca de 10 vezes maior para familiares de primeiro grau. Os marcadores identificados até o momento estão associados aos antígenos leucocitários HLA Cw6, B13, Bw57, DR7 e B27. No entanto, muitos outros genes e polimorfismos têm sido estudados (7, 8). A doença leva a aumento na morbidade, influenciando negativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados e ocasiona significativo impacto socioeconômico para o sistema de saúde (9).

A psoríase caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, de dimensões variadas, com bordas bem delimitadas e graus variáveis de acúmulo de escamas. As escamas são branco-prateadas, secas e aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas (10, 11). As lesões na forma de placas (psoríase vulgar) são simétricas e localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, couro cabeludo e região lombossacra. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido (12). A psoríase pode ocorrer em qualquer idade. Geralmente tem início entre a terceira e quarta décadas de vida (2, 4, 13), mas alguns estudos descrevem ocorrência



bimodal com picos até os 20 anos e após os 50 anos (14). A distribuição entre os sexos é semelhante (13, 15).

As formas clínicas da psoríase têm características peculiares, mas podem ser sobrepostas e estar ou não associadas a artrite psoriásica (15): crônica em placas (ou vulgar), em gotas (*gutatta*), pustulosa (subdividida em difusa de Von Zumbusch, pustulose palmoplantar e acropustulose), eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal.

A psoríase crônica em placas é a apresentação mais frequente (75%-90%), sendo a descamação o principal sinal relatado (92%) (12, 16). Cerca de 80% dos casos são considerados leves a moderados e melhoram com tratamento tópico (10, 17) ; os casos considerados graves correspondem a 20%-30% e frequentemente necessitam de terapêutica sistêmica. O curso da psoríase é recidivante, e os fatores desencadeantes podem ser o clima frio, infecções (estreptococo, HIV), estresse e fármacos (bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, interferon alfa, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides), entre outros (10, 18).

Há uma série de comorbidades associadas a psoríase, dentre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabete melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide (19-22). Além disso, pacientes com psoríase possuem um risco aumentado, embora pequeno, para o desenvolvimento de câncer, principalmente câncer de pele não melanoma, linfoma e câncer de pulmão (23-25). Foi observado que pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem em média mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas (26). Esses dados indiretos sugerem que não está limitada à pele e que, por ser uma doença crônica imunomediada, o aumento na morbimortalidade associado à psoríase possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico (27).

Já a artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória com padrão proliferativo que geralmente se apresenta com fator reumatoide negativo e acompanha a psoríase cutânea (28). Sua prevalência na população estadunidense varia de 0,1%-0,25%. Cerca de 20%-30% dos pacientes com psoríase irão desenvolver artrite psoriásica, mas não há como prever esses casos (29). Cerca de 84% dos pacientes com artrite psoriásica desenvolvem lesões cutâneas em média 12 anos antes da artrite (30). O tratamento da artrite psoriásica possui tratamento distinto, sendo tema de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico.



Suscetibilidade genética

O padrão de herança da psoríase é poligênico. A probabilidade de desenvolver psoríase é maior em familiares de primeiro grau de pacientes com a doença: o risco é de 20% se um genitor é afetado e de 75% se ambos os genitores são afetados. Se um gemelar homocigótico é afetado, há um risco de 55% do outro gemelar também desenvolver psoríase (7, 31). As formas não pustulosas de psoríase têm sido classificadas em dois tipos: a psoríase tipo 1, de início precoce (antes dos 40 anos), com história familiar positiva e associação com HLA Cw6 e HLA DR7; e a tipo 2, de início tardio (após os 40 anos), com história familiar negativa e sem associação marcante com HLA (14).

O PSORS1 no complexo de histocompatibilidade maior (MHC) do cromossomo 6 (6p21) é, entre os 19 possíveis candidatos, o único locus de suscetibilidade à doença confirmado por estudos independentes (8, 31). É importante salientar que alguns genes relacionados a psoríase também se associam a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, colite e diabetes melito (32, 33).

Fisiopatologia

Até a década de 1970, acreditava-se que a doença era causada pelo aumento da proliferação e pela diferenciação alterada dos queratinócitos. A base dessa proposição eram os achados histopatológicos das lesões (34, 35), que são hiperqueratose com paraqueratose e acantose epitelial associados à infiltração de células inflamatórias na derme e epiderme, e alongamento das papilas dérmicas com dilatação dos capilares (10).

Entre os anos 1980 e 1990, foi postulado que células T ativadas estavam envolvidas de maneira dominante na iniciação e manutenção da psoríase. Essa hipótese foi fundamentada na observação de respostas positivas a terapias que combatem células T, desenvolvimento da doença em pacientes transplantados com medula de doadores com psoríase e evidências de testes *in vitro* com transplante de pele em cobaias (6).

Outros mediadores têm sido ligados à psoríase: T-helper-17 e células T regulatórias, macrófagos, células dendríticas (CD), sinal de transdução de queratinócitos, novas citocinas incluindo as interleucinas (IL) 22, IL 23 e IL 20. Tal fato leva a crer que sua patogênese se dá por estágios e, em cada um deles, diferentes tipos de células desempenham papel dominante. De acordo com esse modelo, o início da doença é similar a uma reação imune, que é composta por três fases: sensibilização, silenciosa e efetora (6). Durante a fase de sensibilização, as CD apresentam antígenos que induzem à formação de células Th17 e T1 que futuramente terminarão por causar infiltração da pele. A seguir, tem início a fase silenciosa com duração variável. A partir daí, pode ou não se desenvolver-se a fase efetora, caracterizada por infiltração cutânea de células imunológicas, ativação de células imunes cutâneas e



resposta queratinocítica. Após um tratamento de sucesso, a fase efetora se transpõe a uma fase silenciosa e, após um período variável, tem início uma nova fase efetora que representa a recidiva clínica (6).

Impacto na qualidade de vida

A psoríase tem importante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Há evidências de que o prejuízo físico e mental é comparável ou maior do que o experimentado por pacientes de outras doenças crônicas, como câncer, artrite, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes melito e depressão (9). Os pacientes apresentam sintomas de estresse e ansiedade e utilizam mais frequentemente estratégias de esquiva, fuga e autocontrole quando comparados aos pacientes com outras dermatoses crônicas (5). O prejuízo na qualidade de vida pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento (por exemplo, palmas e plantas) (36). O impacto na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos (37).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- L40.0 Psoríase vulgar
- L40.1 Psoríase pustulosa generalizada
- L40.4 Psoríase gutata
- L40.8 Outras formas de psoríase

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da psoríase é baseado na apresentação clínica, necessitando eventualmente de biópsia de pele para confirmação em casos atípicos ou de dúvida diagnóstica.

O diagnóstico diferencial clínico deve ser realizado com eczemas, micoses, lúpus cutâneo, líquen plano, micose fungoide, parapsoríase em placas, pitiríase rubra pilar, pitiríase rósea, doença de Bowen e sífilis secundária (38).

No início da formação da placa psoriásica, há edema dérmico, ectasia de vasos da papila dérmica e infiltrado perivascular composto de células T, CD8, monócitos e macrófagos. Posteriormente, a



densidade do infiltrado celular aumenta e células CD8 positivas e granulócitos neutrofílicos são encontrados na epiderme, formando os microabcessos de Munro, característicos da psoríase (39, 40).

Outras alterações relevantes são observadas na epiderme: acantose (aumento do número de queratinócitos e espessamento da camada espinhosa), perda da camada granular, paraceratose (disfunção do processo de cornificação que mantém queratinócitos nucleados na camada córnea) e hiperkeratose (espessamento da camada córnea). Ao mesmo tempo, o aumento da quantidade e a dilatação de vasos no derma papilar permitem a maior migração de células imunológicas aos locais afetados mantendo o ciclo da doença ativo (7, 32).

Um método que pode ser utilizado chama-se Avaliação Global pelo Médico (*Physician Global Assessment- PGA*). Embora subjetivo, ele permite, de forma mais rápida e prática, avaliar resultados terapêuticos e graduar a psoríase no estado basal a cada consulta médica (41). O paciente recebe um escore de 0-6, que corresponde à gravidade das lesões. A legenda para tal está designada em:

Escore 6 - Psoríase grave;

Escore 5 - Psoríase moderada a grave;

Escore 4 - Psoríase moderada;

Escore 3 - Psoríase leve a moderada;

Escore 2 - Psoríase leve;

Escore 1 - Psoríase quase em remissão;

Escore 0 - Remissão completa.

Em relação à qualidade de vida, um importante método de avaliação é o Índice de Qualidade de Vida Dermatológico (DLQI) - instrumento validado para uso no Brasil (Apêndice 2) (42). Trata-se de um questionário de 10 itens que avalia o impacto de doenças dermatológicas na qualidade de vida dos pacientes em relação a atividades de vida diária, lazer, trabalho, estudo, relações pessoais e tratamento. Cada item é pontuado de 0-3, e o escore total varia de 0-30, sendo melhor a qualidade de vida quanto menor o escore. Uma redução de 5 pontos no escore total tem demonstrado significância clínica como desfecho positivo de uma intervenção terapêutica (42).

A avaliação da extensão da psoríase pode ser realizada por meio de um instrumento chamado *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Trata-se de uma estimativa subjetiva calculada pelo avaliador. O corpo é esquematicamente dividido em quatro regiões: membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça. Para cada uma delas, são avaliados três parâmetros: eritema, infiltração e descamação (Quadro 1). A pontuação desses fatores é multiplicada pela extensão da doença em cada região e, posteriormente, também pela porcentagem de superfície corporal que aquela região representa. Ao final, os dados de cada região são somados podendo ter resultados de 0-72 (grau



máximo de doença) (Quadro 2). Esse instrumento permite estratificar a gravidade da psoríase em leve a moderada (PASI inferior a 10) e grave (PASI igual ou superior a 10) e tem sido utilizado como desfecho principal de estudos clínicos que avaliam eficácia de tratamentos para psoríase pela comparação dos resultados obtidos antes, durante e após as intervenções (43).

O índice mais frequentemente utilizado para documentar a efetividade de terapias individuais para psoríase extensa é o PASI-75 que representa melhora superior a 75% do escore medido pelo PASI. O PASI é considerado menos sensível em pacientes com acometimento de menos de 10% da superfície corporal e é sub-utilizado na prática clínica por sua complexidade (44), porém é o desfecho de escolha dos estudos mais relevantes.

Quadro 1: Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psoriásicas Utilizadas para Cálculo do PASI (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (45)

EXTENSÃO	ÍNDICE DE GRAVIDADE (IG) (Soma dos escores de eritema, infiltração e descamação.)		
	0 (ausente)		
1 (abaixo de 10%)	Eritema	Infiltração	Descamação
2 (10%-30%)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
3 (30%-50%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
4 (50%-70%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
5 (70%-90%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
6 (acima de 90%)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)

Quadro 2: Cálculo do *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (45)

Região	PSC*	Extensão ** [E]	Índice de gravidade ** [IG]	Índice de PASI da região [PSC] x [E] x [IG]
Cabeça	0,1			
Tronco	0,2			
Membros superiores	0,3			
Membros inferiores	0,4			
PASI TOTAL (soma dos PASI das regiões)				

*Porcentagem da superfície corporal (0,1 = 10%; 0,2 = 20%; 0,3 = 30%; 0,4 = 40%)



** Baseado no Quadro 1.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (46)

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de psoríase cutânea tegumentar leve com qualquer forma de apresentação clínica definida por um dos seguintes critérios:

- escore PASI igual ou inferior a 10;
- acometimento igual ou inferior a 10% da superfície corporal; ou
- DLQI igual ou inferior a 10.

Serão também incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico clínico de psoríase cutânea tegumentar moderada a grave definida por um dos seguintes critérios:

- escore PASI superior a 10;
- acometimento superior a 10% da superfície corporal;
- DLQI superior a 10;
- psoríase palmoplantar resistente a tratamentos tópicos de uso padrão, como corticosteroides de alta potência, análogo da vitamina D e queratolíticos (ácido salicílico a 5%) com uso contínuo por 3 meses;
- psoríase acometendo áreas especiais, como genitália e rosto, resistentes a medicamentos tópicos, tais como corticosteroides e análogos da vitamina D e fototerapia com uso contínuo por 3 meses; ou
- psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal (onicólise ou onicodistrofia em ao menos duas unhas).

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizado neste Protocolo, cujas contraindicações absolutas são:

Corticosteroides tópicos: pacientes com lesões cutâneas virais, fúngicas ou bacterianas; pacientes com rosácea ou dermatite perioral não controladas; contraindicação de corticosteroide tópico de muito alta potência (como o clobetasol).

Calcipotriol: pacientes com hipercalcemia.



Psoraleno mais fototerapia com ultravioleta A (PUVA): pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico, xeroderma pigmentoso ou porfiria; pacientes com história de melanoma ou múltiplos cânceres não melanóticos de pele.

Fototerapia com ultravioleta B (UVB): pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico ou xeroderma pigmentoso.

Acitretina: gestantes e mulheres com desejo de gestar nos próximos anos; pacientes no período de lactação; pacientes com insuficiência hepática ou renal graves, alcoolismo e doação de sangue.

Metotrexato (MTX): gestantes e pacientes no período de lactação; pacientes com cirrose hepática, doença etílica, hepatite ativa, insuficiência hepática, infecções graves, síndromes de imunodeficiência, aplasia ou hipoplasia medular, trombocitopenia ou anemia relevante; úlcera gástrica aguda.

Ciclosporina: pacientes em tratamento com PUVA, UVB, MTX ou outros imunossupressores, em uso de alcatrão (coaltar), história de mais de 200 tratamentos com PUVA e outros tratamentos com radiação; pacientes com insuficiência renal, hipertensão arterial refratária ou câncer.

Adalimumabe e etanercepte: gravidez e amamentação, insuficiência cardíaca congestiva classes III e IV de NYHA, tuberculose ativa, infecção bacteriana ativa com indicação de uso de antibiótico, infecção fúngica com risco de vida, infecção por herpes zóster ativa ou outras infecções graves, infecções graves, hepatite B ou C aguda ou crônica ativa., historia pessoal ou familiar de doença neurológica desmielinizante.

Em casos de tuberculose latente, o uso destas drogas também está contraindicado (vide abaixo).

Secuquinumabe: doença inflamatória intestinal, tuberculose ativa, infecção bacteriana ativa com indicação de uso de antibiótico, infecção fúngica com risco de vida, infecção por herpes zóster ativa ou outras infecções graves, hepatite B ou C aguda ou crônica ativa.

Ustequinumabe: gravidez e amamentação, tuberculose ativa, infecção bacteriana ativa com indicação de uso de antibiótico, infecção fúngica com risco de vida, infecção por herpes zóster ativa ou outras infecções graves, hepatite B ou C aguda ou crônica ativa.



6 CASOS ESPECIAIS

Os pacientes que utilizam medicamentos reconhecidamente implicados no desencadeamento ou piora da psoríase, como bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, interferona alfa, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides (18) devem ter seus casos discutidos multidisciplinarmente com vistas à troca de classe para tratamento da doença de base. Caso não seja possível a suspensão dos medicamentos, mesmo assim os pacientes podem ser incluídos no Protocolo, conforme os critérios de inclusão.

Nos casos pediátricos de psoríase, existem evidências de que acitretina, MTX e ciclosporina podem ser usados como fármacos de primeira linha com boa eficácia e baixa incidência de efeitos adversos. A acitretina teria melhor eficácia nos casos de psoríase em placas, pustular e palmo-plantar; o MTX nas formas gutata e em placas; e a ciclosporina nas formas eritrodérmica e palmo-plantar (47). Ainda em crianças, se houver falha à terapia de primeira linha supracitada, recomenda-se a utilização de etanercepte conforme deliberação da CONITEC e revisão sistemática da Cochrane. (48, 49).

7 TRATAMENTO

A psoríase é uma doença crônica e incurável. A maioria dos pacientes necessita de seguimento e manejo vitalício das lesões (50). O objetivo do tratamento é obtenção de períodos prolongados de remissão da doença. A melhora completa das lesões não é uma expectativa realística com o tratamento tópico. Embora a fototerapia e o uso de fármacos sistêmicos tenham demonstrado melhores resultados, até o momento a otimização do tratamento consiste em combinar ativos para obter melhora clínica rápida e controle da doença em longo prazo (50, 51). Além das medidas farmacológicas, já foi comprovado que intervenções não cirúrgicas para perda de peso estão associadas à redução da gravidade da psoríase em pacientes com sobrepeso ou obesidade. No entanto, não há protocolo estabelecido demonstrando qual a dieta ou atividade física mais recomendadas, nem o alvo de perda de peso a partir do qual haja melhora para a psoríase (3).

O tratamento é escolhido de acordo com a classificação da psoríase em leve, moderada ou grave. Geralmente, inicia-se com fármacos por via tópica e acrescenta-se os sistêmicos, como fototerapia, medicamentos por via oral e injetáveis de acordo com a gravidade, sempre levando em consideração as comorbidades dos pacientes e contraindicações para os fármacos que possam vir a apresentar.



Tratamento Tópico

Os medicamentos tópicos são administrados diretamente sobre as lesões cutâneas e estão indicados para todos os casos de psoríase. Tópicos ceratolíticos, emolientes, corticoides tópicos e inibidores da calcineurina estão entre os fármacos recomendados. Os tratamentos tópicos também podem ser utilizados como adjuvantes da terapia sistêmica e na manutenção do tratamento após a redução da dose ou sua suspensão (17).

Uso de emolientes é o tratamento comprovado de manutenção após o uso de curso de corticosteroides tópicos, reduzindo taxas de recidiva e xerose em pacientes com psoríase leve (52). São apresentados em cremes e pomadas com ureia ou creme/loção lanette, com concentração que varia de 5%-20% de acordo com o tipo de pele, grau de descamação e xerose. O ácido salicílico também pode ser utilizado como queratolítico (3%-6%), isolado em óleo e vaselina ou associado à ureia. Sabe-se que a associação de ácido salicílico a 5% a mometasona a 0,1% nos primeiros 7 dias de tratamento teve melhor resultado na redução do escore PASI do que mometasona isolada (53). No entanto, a mometasona não foi incluída neste Protocolo porque tem média potência e já há disponível um corticosteroide tópico com o mesmo perfil, a dexametasona. Os corticosteroides de muita alta potência (clobetasol) são superiores a corticosteroides de potências alta e média para o tratamento de psoríase (54).

Análogos da vitamina D (calcipotriol) são mais efetivos do que emolientes e do que alcatrão mineral. O esquema de aplicação de 2 vezes/dia é superior ao de 1 vez apenas (54). Quando avaliado o uso da associação corticosteroide e calcipotriol com uma aplicação diária por 4 semanas em pacientes com psoríase grave (escore PASI igual ou superior a 17), moderada (escore PASI igual a 5,1-16) e leve (escore PASI igual ou inferior a 5), analisando o escore antes e depois do tratamento, as taxas de redução do escore PASI foram 71,6%, 68,9% e 67,2% respectivamente (55). Com o uso da associação calcipotriol e betametasona em pacientes com escore PASI 9-10, pode-se obter melhora nesse escore de 65%-74,4% em 4 semanas, significativamente superior a calcipotriol isolado. O tratamento foi considerado seguro em seguimentos de até 1 ano: menos de 5% dos pacientes apresentou efeitos adversos geralmente vinculados ao uso prolongado do corticosteroide (56).

Ainda, a associação de alternativas terapêuticas como acitretina, ciclosporina e PUVA com análogos da vitamina D aponta para uma tendência de benefício em pacientes com psoríase grave(54). Corticosteroides tópicos de muito alta potência são mais efetivos do que corticosteroides de alta potência e do que derivados da vitamina D (57). O tratamento com xampu de clobetasol a 0,05% apresentou melhora da qualidade de vida de pacientes com psoríase do escalpo(58). Corticosteroides de alta potência são tão efetivos quanto derivados da vitamina D para o tratamento de lesões



cutâneas, mas são superiores no tratamento de psoríase do couro cabeludo. Para esta área anatômica, o tratamento combinado de corticosteroides com derivados da vitamina D é mais efetivo do que tratamentos isolados (59). O uso de produtos que já possuem a combinação foi similar ao uso da combinação de forma independente (por exemplo, corticosteroides pela manhã e derivados da vitamina D à noite), mas a associação melhora a adesão ao tratamento (54). Assim, decidiu-se incluir os tratamentos de forma independente para possibilitar o uso isolado ou associado, de acordo com a escolha de cada paciente.

Quanto aos efeitos adversos, os estudos mostraram que corticosteroides têm menor probabilidade de causar efeitos adversos locais do que derivados da vitamina D e, por isso, o tratamento com corticosteroides tem menor risco de ser interrompido(59). Em relação a efeitos adversos sistêmicos, não houve diferença entre os fármacos avaliados e o placebo, entretanto esse achado pode ter ocorrido por falha dos estudos e por curtos períodos de seguimento. Embora as evidências disponíveis tenham mostrado segurança dos corticosteroides tópicos, os riscos conhecidos de seu uso prolongado não podem ser ignorados: risco de rebote na retirada, de atrofia cutânea e de taquifilaxia(54, 56). Dessa forma, recomenda-se que corticosteroides sejam utilizados por períodos restritos (de 15-60 dias dependendo do tipo de pele), devendo ser poupadas áreas de pele mais fina e delicada, como face e superfícies flexoras (pescoço, região inguinal, axilas, região inframamária, fossa cubital e poplítea).

Devido ao curso crônico da psoríase, um paciente geralmente utiliza muitos medicamentos durante sua vida, variando de acordo com períodos de remissão, manutenção e efeitos adversos.

Neste Protocolo, estão incluídos, como tratamentos tópicos à base de corticosteroide, clobetasol e dexametasona. O primeiro tem potência muito alta e pode ser utilizado na maioria das lesões de psoríase. A dexametasona tem potência média, ficando reservada para regiões em que não se pode utilizar clobetasol por risco de atrofia cutânea e telangiectasias, como face, áreas flexurais e genitais. A betametasona e a mometasona não foram incluídas, pois as opções propostas foram consideradas de ampla abrangência, não sendo necessários outros fármacos.

7.1 PSORÍASE LEVE

A maioria dos pacientes com psoríase tem doença limitada (menos de 5% da superfície corporal), podendo ser tratada com fármacos de uso tópico que oferecem alto padrão de segurança e eficácia.



7.2 PSORÍASE MODERADA A GRAVE

Para os pacientes com psoríase moderada a grave, além dos tópicos, deve-se acrescentar medicamentos sistêmicos. As opções disponíveis são fototerapia, metotrexato, acitretina, ciclosporina e os medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe e secuquinumabe.

Fototerapia/fotoquimioterapia

Os efeitos da fototerapia estão baseados nas ações da radiação ultravioleta (UV) de imunossupressão local, redução da hiperproliferação epidérmica e apoptose de linfócitos T (38).

A fototerapia é um método terapêutico para tratamento de psoríase, tendo sido considerada de primeira linha para psoríase moderada e grave (60). Embora esteja indicada para pacientes com lesões de grandes extensões que não toleram tratamento tópico, também pode ser utilizada em casos em que a área acometida é pequena, mas há muito prejuízo para a qualidade de vida, como ocorre na psoríase palmoplantar.(61) Sua utilização é feita 2-3 vezes/semana(62).

Fototerapia com ultravioleta B (UVB)

A fototerapia com UVB é praticamente tão efetiva quanto a com PUVA, com tempo de tratamento para obtenção de remissão discretamente maior. Ambos os métodos podem ser realizados ambulatorialmente. Como vantagens, a radiação com UVB não requer medicamento por via oral (tende a ser mais bem tolerada) e não necessita de cuidados extremos após a sessão devido à fotossensibilidade (10, 59, 60). Ao contrário de PUVA, pode ser utilizada na gestação e lactação e não está contraindicada em casos de insuficiências renal ou hepática avançadas (63). Existem as radiações UVB de faixa larga e de faixa estreita, sendo esta preferível àquela atualmente, uma vez que a UVB de faixa estreita melhorou muito o desempenho desse tratamento.

Seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido, mas acredita-se que atue por causar apoptose de linfócitos e células epidérmicas, além de efeitos imunossupressores e antiinflamatórios (10). A terapia com UVB de faixa estreita diminui os níveis séricos do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de IL-8 nos pacientes com psoríase. Atualmente, sabe-se que os níveis de VEGF e IL-8 correlacionam-se com o estado da doença, indicando que eles são biomarcadores sensíveis para avaliar a eficácia da terapêutica.

A fototerapia tradicional com radiação UVB de faixa larga foi utilizada por mais de 75 anos. Em 1975, foi publicado artigo mostrando que a dose sub-eritematosa de radiação UVB nos comprimentos de onda de 254-313 nm causava melhora significativa da psoríase. Essa radiação interfere na produção de proteínas e ácidos nucleicos, que leva à redução da proliferação de queratinócitos. Além da redução



do número de células de Langerhans, com prejuízo à capacidade de apresentação de antígenos, há redução de secreção de citocinas nos macrófagos. Parece também ocorrer *down-regulation* dos linfócitos Th-17 (64).

As comparações entre radiação UVB de faixa larga e de faixa estreita têm demonstrado resultado superior para a última. A remissão com comprovação histológica ocorreu em 59% *versus* 88% (65). A manutenção da remissão em 1 ano ocorreu em 33% *versus* 55% (66). A comparação de esquemas de altas doses *versus* baixas doses de radiação UVB de faixa estreita demonstrou melhores resultados em menos tempo de tratamento para o esquema de altas doses (67).

O tratamento com radiação UVB é indicado na gestação, constituindo o tratamento de primeira linha para gestantes com psoríase grave ou psoríase gutata que necessitariam de um tratamento sistêmico. Ambos os tratamentos com radiação UVB não demonstraram efeitos teratogênicos. Gestantes devem ser informadas sobre a possibilidade de ocorrer melasma (64).

Radiação UVB versus PUVA

A maioria dos pacientes atualmente faz uso de radiação UVB de faixa estreita para tratamento da psoríase. Falha de resposta a esta radiação justifica o emprego de PUVA, embora seus efeitos carcinogênicos devam ser lembrados, especialmente nos fototipos mais baixos (63).

A fototerapia com radiação UVB de faixa estreita está indicada nas seguintes situações:

- pacientes que não toleram medicamento por via oral;
- pacientes que relatam rápida melhora com exposição solar;
- pacientes com lesões de espessura fina;
- pacientes em gestação ou lactação; e

- pacientes pediátricos. [Deve-se evitar fototerapia em crianças, mas, quando necessária, é preferível a com UVB. Não há estudos demonstrando a segurança de PUVA oral em crianças com menos de 8 anos, mas costuma-se recomendar o uso dessa terapêutica em adolescentes – com mais de 12 anos.] (38).

A fototerapia com psoraleno mais radiação ultravioleta A (PUVA) consiste num grupo de técnicas que utiliza psoralenos para aumentar a sensibilidade à radiação UVA (320-400 nm). Psoralenos são furocumarínicos tricíclicos que podem ser encontrados em plantas ou fabricados sinteticamente. O mais utilizado é o 8-metoxipsoraleno (conhecido como 8-MOP). O psoraleno é ativado pela radiação UVA, promovendo o *crosslinking* das cadeias de DNA, impedindo a replicação de queratinócitos e induzindo a morte de células T ativadas na pele. Os efeitos benéficos significativos da PUVA podem ser devido às suas propriedades imunossupressoras.(10)



A eficácia da PUVA foi comprovada em dois estudos multicêntricos, um americano e outro europeu (68, 69). Embora os protocolos tenham sido diferentes, a base para determinar a dose inicial foi dose eritematosa mínima no primeiro e fototipos de Fitzpatrick no segundo estudo. Ambos chegaram a resultados semelhantes com remissão de 89%. Ao se comparar PUVA com placebo mais UVA, utilizando escore PASI 75 em 12 semanas para tratamento de psoríase em 40 pacientes, os resultados da análise com intenção de tratar foram 60% no grupo PUVA *versus* 0% no grupo placebo ($p < 0,0001$) (70). Já na comparação entre PUVA e radiação UVB de faixa estreita, verificou-se que ambos os grupos atingiram escore PASI 75 ou remissão completa em 3 meses de tratamento, mas o grupo PUVA necessitou de menos sessões para o mesmo resultado. O número de efeitos adversos foi menor no grupo radiação UVB de faixa estreita e esse método parece ter menor risco de carcinogênese em longo prazo (71).

A fototerapia com PUVA está indicada nas seguintes situações:

- pacientes com placas espessas;
- pacientes com envolvimento palmoplantar, por penetrar melhor nessas regiões;
- pacientes com lesões ungueais; e
- pacientes que apresentaram falha terapêutica à fototerapia com radiação UVB.

PUVA tópico e UVB de faixa estreita direcionada quando comparadas para uso localizado, ambas são eficazes, sendo o PUVA tópico 77% e UVB alvo 61% de redução no escore de gravidade. Ambos são muito eficazes no tratamento da psoríase localizada, com leve superioridade para PUVA (61).

Radiação UVB mais PUVA

As duas formas de fototerapia podem ser associadas com redução de doses totais, mas faltam estudos sobre fotocarcinogênese. Assim, seu uso combinado não é recomendado de rotina e também não é recomendado neste Protocolo.

Radiação UVB mais tratamento tópico

Fotoprotetores, especialmente os físicos, como óxido de zinco, podem ser utilizados para proteger áreas que não precisam ser tratadas a fim de evitar efeitos adversos nesses locais.

Corticoides tópicos não alteram resultados da fototerapia. Há estudos contraditórios em relação a calcipotriol. (72). Com a associação da radiação UVB a alcatrão mineral ou antralina, os resultados pareceram favoráveis, mas o difícil manuseio dos produtos, o tempo gasto com as aplicações e as dificuldades de cobrança e heterogeneidade dos resultados (pois os produtos são



manipulados) têm tornado esses esquemas pouco populares. Os derivados do alcatrão em associação com radiação UVB de faixa estreita podem mostrar benefícios em 12 semanas de tratamento (73).

Radiação UVB mais tratamento sistêmico

A associação de UVB e MTX parece ter bons resultados com a redução da dose utilizada, menos sessões de fototerapia e, assim, menor toxicidade. Os estudos disponíveis são pequenos e abertos, o que prejudica a avaliação de eficácia (74-76). Os resultados da associação de radiação UVB e MTX ainda são contraditórios e não permitem a recomendação desse esquema terapêutico.

A combinação de radiação UVB e ciclosporina não tem sido estudada amplamente em razão do risco de desenvolvimento de câncer cutâneo não melanoma. O uso em longo prazo não é recomendado. Acredita-se que as doses acumuladas de fototerapia seriam menores se houvesse a associação dos tratamentos (77).

Já a associação de UVB com retinoides é a mais estudada e comprovadamente reduz doses de radiação e doses acumuladas da acitretina (78-80). O mecanismo do efeito terapêutico dos retinoides quando combinado com UVB ou PUVA não está totalmente compreendido. O tratamento prévio com retinoides pode reduzir a descamação e infiltração das placas psoriáticas, aumentando a penetração da luz ultravioleta (10).

A associação radiação UVB mais tratamentos sistêmicos também está recomendada para o tratamento da psoríase grave.

Tratamento sistêmico

Na psoríase moderada a grave estão indicados esquemas terapêuticos com fototerapia e medicamentos sistêmicos, sendo os medicamentos preferidos nos casos considerados graves, que correspondem a 20%-30% do total. Os fármacos sistêmicos, de primeira linha, incluídos neste Protocolo são o metotrexato (MTX), acitretina e ciclosporina. Em caso de falha destes, os biológicos estão indicados.

Acitretina

A acitretina pertence à classe dos fármacos retinoides derivados da vitamina A que passaram a ser utilizados para o tratamento da psoríase na década de 1980 (81). O mecanismo de ação não está completamente esclarecido, mas acredita-se que tenha sua ação na modulação da proliferação epidérmica e da reação inflamatória (43).



A acitretina pode ser utilizada em todos os tipos de psoríase, mas demonstrou melhores resultados nas formas pustulosas localizada e generalizada (redução do escore PASI 75 de até 84%) e eritrodérmica (82), nos quais se considera tratamento de primeira linha. Na psoríase em placas seus efeitos são mais modestos. Por não ser fármaco imunossupressor, a acitretina é uma boa opção para pacientes HIV positivo com psoríase moderada a grave (83).

A associação de acitretina à fototerapia (radiação UVB ou PUVA) permite a utilização de menores doses tanto da acitretina como da irradiação, o que reduz a toxicidade e o potencial carcinogênico da fototerapia. O efeito sinérgico está relacionado à redução da camada córnea que permite maior suscetibilidade aos efeitos da fototerapia. É recomendado iniciar o uso de acitretina duas semanas antes da primeira sessão de fototerapia (64).

Metotrexato

O MTX foi introduzido como antipsoriásico em 1958 e foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 1972 para o tratamento de psoríase grave recalcitrante antes que ensaios clínicos randomizados (ECR) tivessem sido realizados. Assim, há poucos estudos robustos avaliando sua eficácia e segurança. As diretrizes internacionais baseiam-se em recomendações de especialistas, que orientam seu uso, fundamentado na utilização tradicional do medicamento há mais de 50 anos, com bons resultados clínicos na psoríase cutânea, ungueal e articular (81).

O mecanismo de ação exato do fármaco não está totalmente esclarecido. O MTX é estruturalmente um análogo do ácido fólico e, dessa forma, inibe competitivamente a enzima di-hidrofolatorredutase (DHFR), interferindo na síntese do DNA e, conseqüentemente, na divisão celular (84). Sua ação na psoríase parece estar baseada mais na atuação como fármaco imunossupressor do que como agente antiproliferativo, como se acreditava anteriormente.

Ciclosporina

A ciclosporina é um fármaco altamente eficaz e de rápida ação sobre a psoríase com melhora sendo observada, em geral, dentro de quatro semanas. Foi descoberta em 1970, sendo inicialmente utilizada como imunossupressor em pacientes transplantados. Os primeiros resultados na psoríase datam de 1979 (85). O mecanismo de ação baseia-se na indução de imunossupressão pela inibição da enzima calcineurina, que promove a primeira fase de ativação das células T. Dessa forma, ocorre inibição de muitas citocinas inflamatórias, como, por exemplo, interleucina 2 e interferona gama (86).

Alguns autores preconizam um rodízio de tratamentos com o objetivo de minimizar efeitos adversos e doses acumuladas, já que é uma doença crônica com recidivas e remissões. Os tratamentos



são utilizados durante o tempo previsto ou até que se atinjam as doses máximas recomendadas, ou até que ocorram efeitos adversos que precipitem sua suspensão ou até que ocorra remissão da doença. Entretanto, com o conceito mais atual de que a psoríase é uma doença crônica multissistêmica com impacto na sobrevida e na qualidade de vida, o rodizio de tratamentos tem sido cada vez menos empregado nos casos em que a remissão foi alcançada, exceto em casos de falha terapêutica ou de efeitos adversos. A exceção se faz no caso da ciclosporina em que seu uso prolongado na psoríase sabidamente os riscos superam os benefícios (62).

Nos pacientes com psoríase grave (BSA > 10%; PASI > 10; DLQI > 10), em virtude da maior extensão de acometimento, o tratamento sistêmico ou fototerapia, devem ser privilegiados em detrimento do tópico (87).

Dessa forma, nos pacientes com psoríase leve ou moderada, o tratamento deve ser iniciado com hidratação da pele associada a uso de corticosteroides tópicos (dexametasona em regiões de pele fina e clobetasol nas demais regiões). Se houver boa resposta terapêutica, pode-se iniciar a regressão do uso do corticosteroide (por exemplo, apenas nos finais de semana) e a manutenção com emolientes/hidratantes, pomada de alcatrão ou de ácido salicílico. Caso não ocorra melhora, pode-se associar o calcipotriol. Se ainda assim não houver melhora clínica, deve-se considerar fototerapia ou tratamentos sistêmicos na mesma sequência daquela protocolada para psoríase grave.

Nos pacientes com psoríase grave, se houver disponibilidade de fototerapia, deve-se iniciar radiação UVB de faixa estreita ou PUVA. Se a resposta for adequada, mantém-se o tratamento com reavaliações periódicas a cada três meses. Se não houver melhora, ou a fototerapia for indisponível, recomenda-se iniciar tratamento sistêmico: o MTX é o fármaco de primeira linha e a acitretina, de segunda (pode ser primeira linha no caso de psoríase pustulosa ou eritrodérmica, recomendando-se, assim, o MTX como segunda linha terapêutica). Caso não ocorra melhora, pode-se utilizar a ciclosporina, que é a terceira linha. Esta também pode ser usada em associação com a acitretina em casos de maior gravidade como a eritrodérmica ou a pustulosa generalizada pela sua rapidez de ação. Depois que o paciente entrar em remissão, a ciclosporina é paulatinamente retirada deixando-se apenas a acitretina. A ciclosporina não deve ser usada em associação com fototerapia. O tratamento tópico (incluindo emolientes) deve ser utilizado na mesma sequência da protocolada para a psoríase leve ou moderada associado a outras terapêuticas.

Biológicos

Os estudos disponíveis mostraram efetividade e segurança dos fármacos biológicos em relação ao placebo e ao tratamento convencional da psoríase (48, 88-92). Embora a maioria dos estudos



compara os biológicos apenas contra o placebo, existem trabalhos que os comparam com a terapia padrão. Estudos comparando diretamente e indiretamente infliximabe, ustequinumabe e adalimumabe com o metotrexato mostraram superioridade dos biológicos (93, 94) . Estudos controlados com placebo em pacientes que já haviam falhado na obtenção de resposta com a terapia padrão, mostraram que etanercepte, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe alcançaram altas taxas de resposta na redução do PASI e DLQI neste grupo de pacientes (95-100). Assim, os agentes biológicos constituem uma adequada opção terapêutica nos casos que não responderam ou que tenham contraindicações ao uso da terapia convencional.

Em comparações diretas ao tratamento convencional, revisão sistemática e meta-análise em rede da Cochrane detectou superioridade dos anti-TNF em atingir PASI 90 com base em 3 ECR. O mesmo foi observado em relação a placebo em 21 ECR (88). Não há evidência de superioridade de um anti-TNF alfa (i.e., etanercepte e adalimumabe) sobre outro (88). Meta-análise em rede dessa revisão revelou que secuquinumabe é superior a ustequinumabe e a adalimumabe em atingir PASI 90, e que ustequinumabe tem eficácia semelhante a adalimumabe para o mesmo desfecho; resultado consistente com o de outra revisão sistemática com meta-análise em rede (89). Contudo, outra revisão sistemática com meta-análise em rede concluiu que adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe têm eficácias comparáveis em relação à melhora do DLQI e ao atingimento do PASI 75 (90) . Adicionalmente, os três biológicos supracitados são mais eficazes que placebo na redução do prurido associado à psoríase cutânea (101). .

Neste PCDT estão recomendados quatro medicamentos biológicos, dois são da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e dois medicamentos anti-interleucinas, um da classe dos anti-IL12/23 (ustequinumabe) e outro da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe) (48).

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao TNF-alfa. O etanercepte é uma proteína de fusão humanizada, consistindo em uma porção extracelular do receptor de TNF-alfa ligada à porção Fc de uma imunoglobulina do tipo IgG1. Dessa forma, não constitui um anticorpo monoclonal.

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga à subunidade da proteína p40 que é comum às interleucinas 12 e 23. O secuquinumabe se trata de um anticorpo monoclonal humano que seletivamente se liga e neutraliza a interleucina 17A. A IL-17A é a principal citocina efetora produzida pelas células Th17 e está elevada nas lesões de psoríase e no plasma dos pacientes com psoríase (102, 103).

Os anti-IL17 correspondem atualmente à classe de fármacos de maior eficácia no tratamento da psoríase cutânea, apresentando altas taxas de resposta tanto em pacientes que falharam à terapia



convencional quanto em pacientes que falharam ao tratamento com outros biológicos em relação aos desfechos de PASI75, PASI90 e IGA 0/1 na semana 12 e manutenção do PASI75 até a semana 52 (96, 99, 104).

Conforme relatório de recomendação da CONITEC (48) , o uso do adalimumabe está recomendado como primeira etapa de segunda linha após falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia padrão (i.e., metotrexato, acitretina, e ciclosporina), e o secuquinumabe ou ustequinumabe na segunda etapa após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe (descritas adiante).

O etanercepte está recomendado como primeira etapa de segunda linha após falha da terapia padrão de primeira linha para uso em pacientes pediátricos (4-17 anos). Apresenta bom perfil de segurança, sendo o único biológico aprovado para uso em pacientes pediátricos (4-17 anos) com psoríase em placas moderada a grave, baseada em estudos que mostraram boa eficácia e segurança em pacientes nesta faixa etária, com 89% dos pacientes atingindo PASI50, 61% atingindo PASI75 e 30% atingindo o PASI90 (49).

Todavia, metanálises que analisaram comparações diretas e indiretas mostraram uma eficácia inferior do etanercepte em relação aos outros biológicos no controle da psoríase cutânea (94). Dessa forma, o etanercepte não tem seu uso recomendado, de uma forma geral, para pacientes adultos neste protocolo, haja vista sua menor eficácia.

7.3 FÁRMACOS

- Ácido salicílico: pomada a 50 mg/g (5%)
- Alcatrão mineral: pomada a 10 mg/g (1%)
- Clobetasol: creme a 0,5 mg/g (bisnaga com 30 g) e solução capilar a 0,5 mg/g (frasco com 50 g)
- Dexametasona: creme a 1 mg/g (0,1%)
- Calcipotriol: pomada a 50 mcg/g (0,005%)
- Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/mL (frasco com 2 mL)
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral de 100 mg/mL (frasco de 50 mL) e solução injetável de 50mg
- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg
- Etanercepte: solução injetável de 25 mg e 50 mg
- Ustequinumabe: solução injetável de 45 mg/0,5 mL e solução injetável de 90 mg/1,0 mL
- Secuquinumabe: 150 mg/mL pó para solução injetável



NOTA: O psoraleno se inclui no procedimento 0303080116 - Fototerapia com fotossensibilização (por sessão), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Como medida geral, creme hidratante (com ureia a 5%-20% e lactato e amônia a 10%, por exemplo) devem ser utilizados. Deve-se aplicar nas lesões 1 vez/dia.

Corticosteroides tópicos:

Clobetasol creme e solução capilar a 0,05% e dexametasona creme a 0,1% podem ser utilizados 1-3 vez(es)/dia por períodos inferiores a 30 dias e 2 vezes/semana na fase de manutenção. O tratamento poderá ser oclusivo nas lesões cutâneas com filme de polietileno caso sejam elas hiperkeratóticas ou xeróticas, para aumentar a penetração do fármaco. A dose máxima semanal não deve ser superior a 50 g.

Calcipotriol em pomada:

Deve ser utilizado 2 vezes/dia no início do tratamento, podendo ser reduzido para 1 vez/dia na fase de manutenção. A dose semanal não deve exceder 100 g.

Ácido salicílico a 5% em pomada:

Deve ser aplicada nas lesões hiperkeratóticas 1 vez/dia.

Alcatrão mineral a 1% em pomada:

Deve ser utilizado diariamente nas lesões de psoríase.

UVB:

Os esquemas de doses e cronograma de aplicação das sessões 2-3/semana estão reproduzidos abaixo (quadros 3 e 4).

Quadro 3: Esquema de dose e cronograma para radiação UVB de faixa larga (tratamento 2-3 vezes/semana) (64)

Fototipo*	Dose UVB inicial (mJ/cm ²)	Incremento da dose por sessão (mJ/cm ²)
I	20	5



II	25	10
III	30	15
IV	40	20
V	50	25
VI	60	30
Dose eritematosa mínima (DEM)		
Primeira sessão	50% da DEM	
Sessões 1-10	Aumento de 25% da DEM inicial.	
Sessões 11-20	Aumento de 10% da DEM inicial.	
Mais de 21 sessões	De acordo com o dermatologista.	
Se houver perda de sessões		
4-7 dias	Manter a dose.	
1-2 semanas	Reduzir a dose em 50%.	
2-3 semanas	Reduzir a dose em 75%.	
3-4 semanas	Reiniciar.	

* Fototipo de Fitzpatrick: graduação da cor da pele e reatividade à exposição solar, desde pele muito branca até preta.

Quadro 4: Esquema de Dose e Cronograma para Radiação UVB de Faixa Estreita (tratamento 2-3 vezes/semana) (64)

Fototipo*	Dose radiação UVB inicial (mJ/cm ²)	Incremento da dose por sessão (mJ/cm ²)	Dose máxima
I	130	15	2.000
II	220	25	2.000
III	260	40	3.000
IV	330	45	3.000
V	350	60	5.000
VI	400	65	5.000
Dose eritematosa mínima (DEM)			
Primeira sessão		50% da DEM	
Sessões 1-20		Aumento de 10% da DEM	
Mais de 21 sessões		De acordo com o dermatologista	



Se houver perda de sessões		
4-7 dias		Manter a dose.
1-2 semanas		Reduzir a dose em 25%.
2-3 semanas		Reduzir a dose em 50% ou reiniciar.
3-4 semanas		Reiniciar.
Manutenção do tratamento após 95% de melhora		
Semanal	4 semanas	Manter a dose.
Quinzenal	4 semanas	Reduzir a dose em 25%.
Mensal	A critério médico	50% da dose máxima.

* Fototipo de Fitzpatrick: graduação da cor da pele e reatividade à exposição solar, desde pele muito branca até preta.

PUVA:

O 8-MOP demora cerca de uma a três horas a atingir a concentração máxima na pele, sendo administrado pelo menos duas horas antes da sessão de fototerapia. (10) Recomenda-se evitar alimentação 1 hora antes e 1 hora após a sessão (a alimentação diminui e lentifica a absorção do psoraleno). Na fase inicial do tratamento, as sessões são realizadas 2-3 vezes/semana com intervalo de 48 horas, o que permite a melhora do eritema. Os primeiros resultados começam a ser vistos em 1 mês de tratamento. Geralmente são necessárias 20-25 sessões, que podem ser repetidas na manutenção (quadros 5 e 6). O tratamento com psoraleno tópico utiliza 0,1% de 8-MOP em emoliente que deve ser aplicado 30 minutos antes da sessão. Pode levar até 30 sessões para um resultado ser percebido. O primeiro curso pode ter duração de 30-40 sessões e ser repetido se necessário.

Quadro 5: Doses de 8-MOP Oral para PUVA (0,4-0,6 mg/kg) (64)

Peso do paciente (kg)	Dose (mg)
Menos de 30	10
30-65	20
66-91	30
Mais de 91	40

Quadro 6: Doses de Radiação UVA para PUVA (tratamento 2-3 vezes/semana) (64)

Fototipo	Dose inicial (J/cm ²)	Incrementos (J/cm ²)	Dose máxima (J/cm ²)
I	0,5	0,5	8



II	1,0	0,5	8
III	1,5	1,0	12
IV	2,0	1,0	12
V	2,5	1,5	20
VI	3,0	1,5	20

Acitretina:

A dose inicial recomendada é de 25 mg/dia, com aumento gradual em 2-4 semanas até a dose máxima de 75 mg/dia (0,5-1 mg/kg/dia). Entretanto, a dose usual empregada varia de 25 mg em dias alternados a 50 mg por dia. O aumento da dose melhora a resposta terapêutica porém também aumenta a incidência de efeitos adversos, de forma que ela é a única droga para tratamento sistêmico da psoríase cujo ajuste da dose se faz pela tolerância clínica ao invés da eficácia terapêutica (87). A resposta pode levar de 3-6 meses para obtenção da melhora máxima (81). Para casos pediátricos, a dose preconizada deve ser menor que 0,5 a 1 mg/kg/dia para reduzir toxicidade (47). A acitretina pode ser associada à fototerapia PUVA, método conhecido como Re-PUVA, e também à fototerapia com radiação UVB. Esta associação permite melhores respostas terapêuticas, com doses menores de acitretina e radiação UV, permitindo uma melhor tolerância. O início com doses baixas seguido de aumento gradual evita uma piora inicial da psoríase que acontece quando se inicia o tratamento com doses mais altas e que poderia levar a uma interrupção precoce do medicamento. Esta piora paradoxal pode surgir poucos dias após o início e dura até o final do segundo mês de tratamento.

O desfecho PASI 75 é alcançado em 30 a 40% dos casos (87, 101), mas em geral a melhora ocorre de forma significativa em metade dos pacientes pois as placas se tornam menos espessas, eritematosas e escamosas. A falha terapêutica ocorre em 20% dos casos (87). É considerada um medicamento seguro com poucos eventos adversos graves a longo prazo (94).

Metotrexato:

O MTX deve ser administrado por via oral ou parenteral (subcutâneo ou intramuscular), em dose única semanal ou em até 3 administrações semanais com 12 horas de intervalo. A dose inicial é de 15 mg por semana, podendo ser aumentada gradualmente (2,5-5 mg por semana) até a obtenção de resposta clínica ou até a dose máxima de 25 mg/semana (62, 87). O intervalo de dose terapêutica na psoríase varia de 7,5 a 25 mg/semana. Sabe-se que a via subcutânea reduz a intolerância gástrica e tem melhor biodisponibilidade em doses elevadas. A administração de MTX por via oral pode ter



absorção errática devido à saturação do mecanismo de transporte ativo do fármaco no intestino. Assim, a absorção oral só equivale à parenteral até a dose de 15 mg, sendo que a partir desta dose a perda é de 30% (105). A recomendação da via injetável para administração deve ser reservada a casos de intolerância gástrica ou falha de resposta ao tratamento em que se suspeite de baixa absorção do fármaco pela via oral.

Alguns autores recomendam uma dose teste inicial de 2,5-5 mg/semana para pacientes com risco hematológico ou insuficiência renal (106).

A suplementação de ácido fólico deve ser realizada como forma de prevenir efeitos adversos, especialmente os gastrointestinais e hematológicos; no entanto, há discordância quanto ao esquema de dose, sendo preconizados 5 mg/semana 24-48 horas após a ingestão do fármaco (60, 107, 108). Outros autores recomendam um esquema com 1-5 mg/dia de ácido fólico, exceto no dia da tomada do MTX (87).

Depois que a eficácia terapêutica for alcançada e o quadro estiver estável a dose deve ser reduzida gradualmente até atingir a menor dose terapêutica possível.

A associação com tratamentos tópicos é recomendada com aplicação destes nas lesões que permanecem ativas apesar do uso do MTX. O MTX também pode ser associado com fototerapia e imunobiológicos.

O PASI 75 é alcançado em 36-60% dos pacientes em até 16 semanas (104,106). A redução no DLQI é de 62% do valor basal (94).

Embora o MTX esteja aprovado pela ANVISA apenas para artrite reumatoide juvenil, pode ser utilizado para tratamento de psoríase em crianças na dose de 0,2-0,7 mg/kg/semana (81, 109). Os acréscimos de dose devem ser em 1,25-5mg/semana até que o benefício clínico seja alcançado(84).

Ciclosporina:

A dose inicial é de 2,5 mg/kg/dia, podendo ser aumentada a cada 2-4 semanas em 0,5 mg/kg até a dose máxima de 5 mg/kg/dia. A resposta costuma ser melhor com doses mais altas (110). O tempo de tratamento para obtenção da resposta máxima é de 12-16 semanas, devendo-se evitar períodos prolongados pela toxicidade renal cumulativa. Dois anos é o tempo máximo de tratamento recomendável, pois, a partir desse período, aumenta-se o risco de nefrotoxicidade irreversível (60, 107). A melhor relação risco/benefício é alcançada em cursos intermitentes de até 12 semanas. É recomendado dividir a dose diária em duas tomadas e evitar ingestão de suco de pomelo (*grapefruit*), pois há aumento da concentração plasmática do fármaco por inibição do citocromo P-450 (81). Aprovada para tratamento de psoríase em adultos, a ciclosporina pode ser utilizada em casos



pediátricos refratários a outros tratamentos na dose de 1,5-5 mg/kg/dia por períodos de 6 semanas a 2 anos (47) ; após, deve-se tentar a retirada gradual para evitar o fenômeno de rebote (38).

O PASI 75 foi alcançado em 50-70% dos pacientes com doses entre 2,5-5,0 mg/kg/dia e a remissão completa (PASI 90) foi alcançada em 30-50% após 12 semanas de uso (87, 110). A ciclosporina deve ser suspensa nos pacientes que falham com doses máximas após 6 semanas de tratamento.

A ciclosporina pode ser combinada com MTX aumentando eficácia e minimizando efeitos adversos. A combinação com acitretina pode ser vantajosa no sentido em que esta poderia limitar o surgimento de neoplasias cutâneas induzidas pela ciclosporina (87). Entretanto, existe um risco potencial de elevação dos níveis de lipídeos séricos com esta associação de forma que o *guideline* europeu contraindica seu uso, orientando o início da ciclosporina somente após 4 semanas da interrupção da acitretina (62). A associação com fototerapia é contraindicada pelo risco potencial de indução de neoplasias cutâneas (62, 87). No caso de troca para agente biológico um período de uso concomitante das duas drogas é aceitável.

Adalimumabe:

O fármaco é de uso subcutâneo e a dose inicial recomendada é de 80 mg (duas injeções). Em seguida, doses de 40 mg são administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. A dose não é ajustada pelo peso, não havendo alterações para pacientes obesos.

O desfecho de PASI75 é esperado na semana 16. Se a resposta for insuficiente após 16 semanas, a dose pode ser aumentada para 40 mg a cada semana. Caso não ocorra melhora clínica após transcorridas 8 semanas do aumento adicional da dose, o tratamento deve ser interrompido. Se uma resposta adequada ao tratamento for alcançada, a dose deve ser reduzida para 40 mg a cada duas semanas.

Não há necessidade de ajuste de dose para insuficiência renal.

Etanercepte:

O fármaco é de uso subcutâneo e a dose recomendada na faixa etária pediátrica (4-17 anos) é de 0,8 mg/kg, uma vez por semana, em pacientes com menos que 63 kg. Não devendo ultrapassar 50 mg por semana. Em pacientes com mais de 63kg, a dose recomendada é de 50 mg por semana. O medicamento pode ser mantido quando estes pacientes atingirem a idade adulta em casos em que a doença se mantenha bem controlada.

O desfecho de PASI75 é esperado na semana 12.



Ustequinumabe:

A via de administração é subcutânea e o esquema de administração se inicia com 45 mg nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, usar dose de 90 mg. Em casos de perda de resposta terapêutica, a dose pode ser aumentada para 90 mg a cada 8 semanas.

O desfecho de PASI75 é esperado na semana 12.

Secuquinumabe:

A dose recomendada é de 300 mg por injeção subcutânea, com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 (cinco doses), seguida por administração de manutenção mensal. Cada dose de 300 mg é constituída de duas canetas aplicadoras, de 150 mg cada, que são injetadas ao mesmo tempo.

O desfecho de PASI75 é esperado na semana 12.

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os tratamentos sistêmicos e fototerapia devem ser utilizados até que ocorra melhora clínica completa (remissão) ou parcial (escore PASI 75-90 ou DLQI com escore igual ou inferior a 5). Em seguida, a dose dos medicamentos pode ser reduzida paulatinamente e mantida na menor dose necessária para obter o controle adequado da doença. O tratamento tópico deve ser instituído, seguindo o escalonamento deste Protocolo.

O conceito de que os medicamentos devem ser suspensos após a remissão ser alcançada, e reiniciados apenas quando a doença recidivar vem sendo cada vez menos recomendado. Atualmente a psoríase é vista como uma doença inflamatória crônica multissistêmica. Seus portadores apresentam mortalidade aumentada principalmente por causas cardiovasculares (111, 112). Isto poderia ser explicado pelo fato de se encontrarem em estado inflamatório contínuo. Assim, acredita-se que os fármacos sistêmicos devam ser empregados por um longo prazo, na menor dose possível, para a modulação desta inflamação, mesmo que o paciente esteja em remissão clínica.

O MTX e a acitretina são medicamentos mais seguros para terapia à longo prazo, ao contrário da ciclosporina. Esta, por exemplo, deve ser utilizada por até 2 anos. A acitretina deve ser interrompida se houver hiperlipidemia (triglicerídios acima de 800 mg/dl) (38, 44).

Quanto aos medicamentos biológicos, embora a maioria dos estudos com estes fármacos seja por tempo curto (12, 16, 24 semanas), existem estudos de longo prazo que mostram segurança e eficácia no seu uso por períodos prolongados(104, 113). Antes do início do tratamento com medicamentos sistêmicos, incluindo os biológicos, uma avaliação objetiva da doença deve ser



realizada com aferição de índices como PASI, BSA, PGA e DLQI. Estas avaliações devem ser repetidas ao longo do tratamento para avaliar resposta terapêutica e necessidade de troca dos medicamentos. Se a variação de PASI for inferior a 50%, deve-se trocar o tratamento. Se ela ficar entre 50-75%, se avalia o DLQI: caso este esteja maior que 5, o tratamento deve ser trocado; se estiver menor que 5, o tratamento deve ser continuado. Caso a redução do PASI seja superior a 75%, o tratamento deve ser mantido. Outras alternativas à troca de esquema terapêutico podem ser o aumento de dose ou a associação de medicamentos.

Estas reavaliações devem ser feitas após 20 sessões no caso da fototerapia, e 6 semanas no caso do MTX e da ciclosporina. Para a acitretina, o tempo de espera para a reavaliação é de 3 meses. No caso dos biológicos, esta reavaliação é feita, de forma geral, após 12 semanas do início do tratamento.

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os tratamentos propostos neste protocolo têm por objetivo a redução do escore PASI em 75% (escore PASI 75) ou do DLQI com escore igual ou inferior a 5, ambos parâmetros avaliados ao final de 16 semanas e, na manutenção, a cada 8 semanas.

8 MONITORIZAÇÃO

A monitorização da psoríase poderá ser realizada ambulatorialmente, entretanto os pacientes que necessitam de fototerapia ou de medicamentos sistêmicos devem ser acompanhados em serviços especializados em dermatologia. As consultas poderão ter intervalos variáveis dependendo do tipo de tratamento em uso e da necessidade de exames de monitorização necessários. É importante a adoção de uma forma objetiva para mensurar a melhora da psoríase, seja com a aplicação do escore PASI (ideal), seja com a medida da superfície corporal afetada. É frequente os pacientes abandonarem o tratamento devido aos efeitos adversos e à falta de eficácia percebida, bem como por não se sentirem acolhidos pelos profissionais de saúde em relação ao impacto na qualidade de vida que a psoríase causa(50) .

Por se tratar de uma doença crônica, com remissões e recidivas, é necessário que se estabeleça um bom vínculo do paciente com a equipe.

Tratamento tópico

Os corticosteroides tópicos (clobetasol, dexametasona) são geralmente bem tolerados. O uso prolongado está relacionado a atrofia cutânea, como estrias, adelgaçamento da pele e telangiectasias. Alteração na pigmentação e hipertricose foram relatadas. O uso em grandes superfícies pode levar a



absorção sistêmica, com resultante hipercortisolismo, especialmente em crianças. Em raros casos de tratamento tópico, está descrito o surgimento da forma pustulosa como rebote na retirada do corticosteroide, a qual deverá ser tratada de acordo com a gravidade da apresentação da doença.

O calcipotriol pode provocar irritação local transitória, dermatite facial e dermatite perioral. Sempre associado à proteção solar, deve ser utilizado com cautela na face por risco de dermatite de contato irritativa e fotossensibilidade.

O ácido salicílico e o alcatrão mineral podem desencadear irritação local quando utilizados em superfícies extensas. Especialmente em crianças, o ácido salicílico pode ocasionar salicilismo.

Fototerapia – Psoraleno mais radiação UVA (PUVA)

Os efeitos adversos mais comuns são eritema, prurido, xerose, pigmentação irregular e sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos (muitas pessoas abandonam o tratamento por náuseas intensas) (10). Tontura e cefaleia são mais raros, podendo, em geral, ser corrigidos com alteração da dose do psoraleno ou da radiação. Outros efeitos adversos são bolhas, foto-onicólise e melanoníquia; em longo prazo, fotoenvelhecimento, poiquilodermia e lentigos PUVA. É necessária proteção ocular para evitar catarata durante a sessão e no restante do dia (se psoraleno por via oral). O risco de carcinoma espinocelular é dependente de dose e torna-se maior se o paciente for submetido ao uso subsequente de ciclosporina (64). O aumento de risco para melanoma é controverso. Estudos europeus não mostraram associação, mas um estudo americano evidenciou aumento de risco em 5 vezes (114). O risco de carcinoma espinocelular é 14 vezes maior nos pacientes tratados com PUVA em altas doses em comparação aos tratados com baixas doses (115). Portanto, a Associação Britânica de Dermatologia recomenda que o PUVA seja limitado a 150 tratamentos ao longo da vida, para diminuir o risco de câncer de pele (10).

Quando utilizada durante a gestação, pode ocorrer baixo peso do bebê ao nascimento. Não foram observadas malformações congênitas. O tratamento tópico tem baixa absorção quando aplicado em pequenas áreas, mas pode ser detectado sistemicamente se grandes extensões de pele forem tratadas.

Cautela deve ser tomada em pacientes de fototipos I e II ou previamente expostos a arsênico, radiação ionizante, MTX ou ciclosporina. Em pacientes com claustrofobia ou baixa tolerância a calor, a fototerapia deve ser evitada.

A terapia com PUVA provou ser efetiva nas formas de psoríase e induz a remissão completa ou parcial em 79% a 90% das pessoas tratadas.



Fototerapia - Radiação UVB de faixa larga

Os efeitos adversos agudos são eritema, prurido, queimação e sensação de ferroada. Deve ser realizada proteção ocular com óculos recomendados, para reduzir o risco de catarata. Pode ocorrer reativação de herpes simples. Os efeitos em longo prazo são decorrentes do fotoenvelhecimento, como rugas, efélides, melanoses e telangiectasias. A exposição a mais de 300 sessões está associada a tumores genitais em homens que não utilizaram proteção local, por isso indica-se seu uso a todos os pacientes. Além disso, recomenda-se cobrir a face se não há lesões ou utilizar doses mínimas se houver. O risco de carcinogênese cutânea excedente não ultrapassa 2% por ano de tratamento (116).

Radiação UVB de faixa estreita

Deve-se ter cautela e avaliar risco-benefício nos pacientes previamente expostos à radiação (Grens ou raios X), arsênico, nos fototipos I e II e nos com história de melanoma ou múltiplos cânceres de pele não melanoma.

Atualmente, a fototerapia com radiação UVB de faixa estreita é o tratamento de primeira linha em fototerapia para psoríase devido aos bons resultados que apresenta e à baixa incidência de efeitos adversos. Após o desenvolvimento da faixa estreita, a radiação UVB de faixa larga entrou em desuso por seu maior risco de carcinogênese. Estudos com longo tempo de seguimento (25 anos), não mostraram risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de pele (10, 117).

A fototerapia em qualquer das formas de administração está contraindicada para casos de xerodermapigmentoso, albinismo e dermatoses fotossensíveis (como lúpus eritematoso sistêmico).

Tratamento sistêmico

Acitretina

Na avaliação pré-terapêutica, devem ser dosados as transaminases/aminotransferases hepáticas (TGP/ALT e TGO/AST), fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas, gama-GT, colesterol total e frações, triglicerídeos, ureia, creatinina e glicose e procedidos a hemograma completo e teste de gravidez em mulheres em idade fértil. Em crianças, é obrigatória a avaliação da idade óssea com radiografias de mãos e punhos para avaliar a normalidade da taxa de crescimento uma vez iniciado o tratamento. Havendo disponibilidade, densitometria óssea deve ser solicitada para adultos na faixa etária de risco para osteoporose.

Na sequência do tratamento, lipídios e enzimas hepáticas devem ser dosados a cada 4 semanas nas primeiras 8 semanas e, em seguida, a cada 8-12 semanas (62, 87). Hemograma e provas de função



renal devem ser monitorizados a cada 3 meses. O teste de gravidez deve ser repetido mensalmente por até 2 anos após a suspensão do medicamento. A radiologia de idade óssea em crianças deve ser repetida anualmente e a densitometria óssea deve ser repetida em adultos com suspeita de osteopenia também anualmente (62, 87).

Os pacientes devem ser orientados a ingerir o medicamento com as refeições, geralmente o almoço, ou com leite integral. A ingestão de álcool deve ser evitada e a doação de sangue não é permitida até um ano após a interrupção do tratamento (62).

Hiperlipidemia é a alteração laboratorial mais comum com o uso de acitretina. Cerca de 25%-50% dos pacientes apresentam hipertrigliceridemia. O risco para hiperlipidemia é maior em pacientes com obesidade, diabetes melito e alto consumo de álcool. O aumento dos níveis séricos de lipídeos induzidos pela acitretina não parece estar relacionado a um maior risco de doenças cardiovasculares (62). Entretanto, pacientes com psoríase tem sabidamente maior risco cardiovascular de forma que esta hiperlipidemia deve ser monitorada de perto. Modificações na dieta e no estilo de vida devem ser a intervenção inicial e podem ser efetivas. Nos casos que não responderem, a terapia medicamentosa para a hiperlipidemia associada a acitretina, o encaminhamento ao especialista, bem como a suspensão do medicamento devem ser considerados. Raros casos de pancreatite grave, incluindo casos fatais, foram relatados (81). O medicamento deve ser interrompido se os triglicérides superarem o nível sérico de 800 mg/dl, mesmo com o uso de fibratos pelo risco de pancreatite. Nesses casos, os pacientes devem ser tratados de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

A acitretina pode causar hepatite medicamentosa. Cerca de 13%-16% dos pacientes apresentam elevação de aminotransferases com o uso de acitretina. Sugere-se para o monitoramento dessas enzimas os mesmos critérios utilizados para o MTX (ver abaixo).

Alterações ósseas podem ocorrer em longo prazo. Os pacientes devem ser questionados quanto a sintomas musculoesqueléticos como redução da mobilidade, dor lombar e articular. Caso o paciente refira tais sintomas uma investigação com imagem deve ser procedida. Todos os efeitos adversos da acitretina são reversíveis, exceto a hiperostose (107). Na faixa etária pediátrica, pode ocorrer o fechamento precoce de epífises o que justifica o seguimento com radiologia de idade óssea anual (47, 62).

O uso dos retinoides pode estar associado a eflúvio telógeno, sendo importante informar os pacientes que, caso a perda de cabelo ocorra, esta é reversível. A secura da pele e mucosas pode ser controlada com o uso de hidratantes e colírios lubrificantes. O uso de lentes de contato é



contraindicado. A fotossensibilidade cutânea induzida por retinoides deve ser manejada com protetores solares e evitando a exposição solar.

Teratogenicidade é a principal questão referente à segurança, sendo a acitretina classificada na categoria X (altamente insegura durante a gestação, com risco suplantando qualquer benefício). As malformações que podem ser causadas são numerosas e incluem cardiovasculares, oculares, auditivas, do sistema nervoso central, craniofaciais e esqueléticas, com o risco maior entre a terceira e a sexta semanas de gestação (118). Embora tenha meia-vida de 49 horas, esse fármaco tem um metabólito (etretinato) com meia-vida de 168 dias, podendo levar até 3 anos para que ocorra a eliminação completa do organismo (81), portanto a acitretina deve ser evitada em mulheres em idade fértil. A amamentação também é contraindicada (118).

Em casos em que o uso da acitretina ocorra em mulheres em idade fértil, além da monitorização com testes de gravidez acima orientada, é recomendado o uso de anticoncepção dupla iniciada 4 semanas antes do medicamento. Anticoncepcionais orais tem sua eficácia reduzida pela acitretina, não devendo ser o único método utilizado. Minipílulas e anticoncepcionais com baixas doses de progestágenos não devem ser utilizados). As recomendações de contracepções devem ser mantidas após a suspensão do uso da acitretina (118). Este período varia conforme a referência entre 2 anos (62) e 3 anos (119) após sua descontinuação.

Os efeitos adversos mais comuns são queilite, alopecia, xerose, prurido, fragilidade cutânea, xeroftalmia, boca seca e paroníquia. Efeitos adversos incomuns: parestesias, cefaleia, náuseas, dor abdominal, dor articular, mialgias e alterações de provas de função hepática. Efeitos adversos muito raros: pseudotumor *cerebri* (hipertensão intracraniana, mais comum quando associado a tetraciclina) e cegueira noturna.

O uso concomitante de acitretina e tetraciclina não é recomendado em razão do risco de hipertensão intracraniana. Quando houver uso concomitante entre acitretina e MTX ou antifúngicos imidazólicos deve-se avaliar o risco devido ao aumento da incidência de hepatotoxicidade.

Contraindicações absolutas: gravidez e amamentação, insuficiência hepática e renal graves, alcoolismo e doação de sangue.

Contraindicações relativas: diabetes melito, uso de lentes de contato, hepatite viral ou medicamentosa, osteoporose, abuso de álcool, hiperlipidemia e história de pancreatite.

Metotrexato

Os seguintes exames laboratoriais devem ser realizados antes do início do tratamento com MTX: hemograma completo, ureia, creatinina, TGP/ALT e TGO/AST, fosfatase alcalina, gama-GT, albumina,



sorologias para hepatites B e C e anti-HIV, teste de gestação (em mulheres em idade fértil), sumário de urina, reação de Mantoux (PPD) e radiografia de tórax (62, 87). Caso o paciente apresente alterações na avaliação hepática inicial, um encaminhamento ao especialista deve ser considerado.

Durante o seguimento, o hemograma deve ser repetido na primeira semana e depois quinzenalmente até o segundo mês. Em seguida pode ser realizado a cada 3 meses. As enzimas hepáticas, a função renal e o sumário de urina devem ser solicitados quinzenalmente nos primeiros dois meses e posteriormente a cada 3 meses (62). A albumina pode ser repetida a cada 6 meses. É recomendável que a coleta de sangue para avaliar enzimas hepáticas seja feita cinco a sete dias após a última dose de MTX pois é possível que haja uma alteração transitória de transaminases nos dois dias seguintes após a administração da droga. Em crianças, recomenda-se realizar monitorização conforme o preconizado para os adultos.

Os dois principais efeitos adversos do MTX são a mielossupressão e a hepatotoxicidade, sendo o primeiro de ocorrência nas primeiras semanas (particularmente em idosos) e o segundo acontecendo com a exposição à droga por longo prazo. A leucopenia abaixo de $3500/\text{mm}^3$ e a trombocitopenia abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ são indicativos de suspensão transitória da droga ou definitiva caso as contagens não se recuperem aos níveis pré-tratamento após três semanas de interrupção do MTX.

A toxicidade hepática crônica ao MTX segue um padrão histológico semelhante ao da esteato-hepatite não alcoólica. Além disso, o fármaco tende a piorar esse padrão quando pré-existente. Biópsia hepática é desnecessária para pacientes que irão iniciar o tratamento.

Durante o tratamento a biópsia hepática pode ser indicada nos casos com alterações enzimáticas em cinco dosagens de um total de nove realizadas no intervalo de um ano de tratamento. Nos pacientes sem elevações enzimáticas e sem fatores de risco, o caso deve ser avaliado individualmente, e deve ser considerado a possibilidade de biópsia hepática após dose acumulada de 3,5-4 g, e a cada acúmulo adicional de 1,5 g (87). Entretanto, a decisão de não realizar a biópsia pode ser considerada e tem sido recomendada por alguns autores que questionam o conceito de dose cumulativa hepatotóxica do MTX, já que o risco de dano hepático grave com doses baixas semanais de MTX (em torno de 20mg/semana) é pequeno e não justificaria o custo e a morbidade de biópsias hepáticas seriadas (62, 106).

Assim a decisão de manter o medicamento, suspendê-lo ou realizar a biópsia hepática deve considerar uma série de fatores, além da dose acumulada, como a idade do paciente, a gravidade da doença, e a presença de fatores de risco para hepatotoxicidade por MTX: etilismo atual, provas de função hepática persistentemente alteradas, doença hepática crônica incluindo hepatite B ou C,



história familiar de hepatopatia genética, diabetes melito, obesidade, uso concomitante de fármacos hepatotóxicos, não uso de folato durante tratamento com MTX e hiperlipidemia.

A elevação de transaminases é comum. Em caso de elevação menor que 2 vezes o limite normal pode ser realizada dosagens mais frequentes (2-4 semanas). Caso exceda 2 vezes o limite normal, a dose de MTX deve ser reduzida; e se exceder 3 vezes o limite, considerar a suspensão do MTX (62, 81, 87).

Apesar de ser imunossupressor, o MTX na psoríase parece não aumentar o risco de neoplasias e de infecções oportunistas (87). O risco de infecções graves também parece não estar aumentado (118).

O fármaco é teratogênico sendo classe X na classificação do FDA, de forma que contracepção efetiva deve ser realizada em mulheres em idade fértil. Homens também devem ser orientados quanto a medidas contraceptivas (118). Pacientes do sexo feminino não podem engravidar, assim como homens as suas parceiras por pelo menos 3 meses após a suspensão do medicamento (62, 118).

A toxicidade pulmonar com padrão de pneumonite aguda é rara e parece ser idiossincrásica, não guardando relação com a dose. Já o padrão insidioso com fibrose pulmonar não é tão incomum, de forma que avaliação radiológica e provas de função pulmonar devem ser solicitados caso o paciente apresente sintomas como dispneia e tosse seca persistente (87).

Outros efeitos adversos são, estomatite ulcerativa, náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, febre e calafrios, tontura, sangramento gastrointestinal, fotossensibilidade e alopecia. A hipoalbuminemia e a perda de função renal podem aumentar a incidência de efeitos adversos.

Contraindicações absolutas: insuficiências hepática e renal, gestação, amamentação, etilismo, imunodeficiência, hipoplasia de medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa, infecções graves, úlcera péptica aguda, redução significativa da função pulmonar e hipersensibilidade ao MTX.

Contraindicações relativas: alterações das funções hepática ou renal, idade avançada, colite ulcerativa, história de hepatite, desejo ativo de engravidar, incapacidade de compreensão sobre o tratamento, gastrite, malignidade prévia, infecção ativa, obesidade, insuficiência cardíaca congestiva e diabetes melito (81).

Ciclosporina

Pode ser considerada terapêutica de resgate mais do que uma escolha para tratamento em longo prazo; portanto deve ser utilizada durante o tempo mínimo para obter remissão da psoríase e por um período máximo de 2 anos. A redução da dose deve ser gradual (0,5 mg/kg a cada 15 dias) para evitar o fenômeno de rebote (120).



A análise pré-terapêutica inclui uma anamnese para detectar comorbidades como hipertensão arterial, infecções, malignidades, doenças renais e hepáticas e outras medicações de uso contínuo. A pressão arterial deve ser aferida duas vezes em dias diferentes.

Os exames laboratoriais pré-tratamento incluem: hemograma, creatinina, ureia, transaminases, fosfatase alcalina, gama-GT, bilirrubinas, sumário de urina, colesterol total e frações, triglicerídeos, sódio, magnésio, ácido úrico, potássio e sorologias para vírus B, C e HIV. Deve-se considerar a realização de reação de Mantoux (PPD), radiografia de tórax e teste de gestação para mulheres em idade fértil.

Durante o tratamento, deve-se repetir a aferição da pressão arterial, dosagem de creatinina, ureia e potássio a cada 2 semanas nos primeiros 2 meses e, depois, mensalmente com os demais exames. O sumário de urina, o perfil lipídico e o magnésio podem ser avaliados a cada 2 meses. O *clearance* de creatinina deve ser avaliado anualmente.

Os efeitos adversos são dose dependentes e respondem à redução de dose.

A elevação de creatinina ocorre em 5-30% dos casos. Recomenda-se que os pacientes que apresentarem aumento dos níveis de creatinina de até 30% em relação ao exame basal devem ser orientados a aumentar ingestão hídrica. Se a creatinina sérica aumentar em 30-50% (mesmo que os valores permaneçam dentro da normalidade), uma redução de 25% da dose deve ser realizada e a creatinina deverá ser reavaliada em 30 dias. Se um aumento de creatinina persistir a partir de 30% a ciclosporina deverá ser descontinuada. Se um aumento de 50% nos níveis de creatinina ocorrer, a dose de ciclosporina deve ser reduzida em pelo menos 50%. Uma nova dosagem de creatinina deve ser realizada em 30 dias e se o aumento persistir em torno de 30% do basal, o medicamento deve ser suspenso. O dano renal segue um padrão contínuo, iniciando com elevação de creatinina e evoluindo para dano estrutural irreversível (121).

A hipertensão arterial é um efeito adverso frequente. Caso o paciente desenvolva nas aferições de seguimento níveis de pressão sistólica acima de 160 mmHg e 90 mmHg de diastólica um anti-hipertensivo deve ser iniciado. Bloqueadores do canal de cálcio como a anlodipina são a droga de escolha. Caso a pressão arterial permaneça em níveis acima desses valores após o início da anlodipina, a ciclosporina deve ser reduzida em 25% da dose, ou descontinuada caso o paciente permaneça hipertenso mesmo com a redução de dose (62, 87). A nifedipina também pode ser utilizada com a ressalva que ela e a ciclosporina podem induzir hiperplasia gengival. Outros antagonistas do cálcio como o diltiazem, nicardipina e verapamil devem ser evitados por aumentarem os níveis séricos de ciclosporina. Inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina podem aumentar o risco de hipercalemia e os beta-bloqueadores podem ser gatilho para a psoríase (62).



A elevação de transaminases ou bilirrubinas totais também pode ocorrer. Caso se elevem acima de duas vezes o limite de normalidade uma redução de 25% da dose de ciclosporina deve ser efetuada e os níveis reavaliados em 30 dias. Se permanecerem elevados a ciclosporina deve ser suspensa (62).

Outro efeito adverso frequente é a hiperlipidemia com aumento nos níveis de colesterol e triglicérides. Neste caso a abordagem inicial deve ser feita com dieta e mudança de hábitos. Caso os níveis se mantenham elevados deve ser considerada a redução na dose ou a suspensão da ciclosporina. Existem evidências de que a associação da ciclosporina com fibratos pode levar a dano renal grave, e de que ela pode aumentar os níveis plasmáticos de estatinas potencializando o risco de efeitos miotóxicos destas drogas como a rabdomiólise(62).

Outros efeitos menos frequentes como a hipercalemia e a hiperuricemia devem ser manejados com alterações dietéticas e aumento da ingestão hídrica. Caso não ocorra melhora a dose deve ser reduzida em 25% ou suspensa se as elevações persistirem. O alopurinol pode aumentar os níveis séricos de ciclosporina. A hipomagnesemia pode ocorrer também e costuma responder com reposição de magnésio (62).

A ciclosporina aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias, principalmente as neoplasias cutâneas e linfoproliferativas. Este risco aumenta com o tempo de tratamento e com o uso de terapias prévias como a fototerapia e o MTX (62, 87). O carcinoma espinocelular (CEC) é a neoplasia de pele mais associada. O risco de câncer de pele parece aumentado nos pacientes que receberam fototerapia por longo prazo, devendo a ciclosporina ser evitada nos pacientes que já utilizaram esta modalidade terapêutica. Assim, o uso de protetores solares deve ser encorajado em todas as consultas e a pele deve ser cuidadosamente examinada em busca de neoplasias e biopsiada no caso de lesões suspeitas, já que o diagnóstico clínico de CEC pode ser difícil em pacientes com placas de psoríase ativa (62)(88).

O risco de infecções bacterianas, virais e parasitárias está aumentado, assim como o de infecções oportunistas. Entretanto, estas não costumam ser intercorrências comuns nos pacientes com psoríase. A ciclosporina está, em geral, contraindicada no caso de infecções crônicas como as hepatites B, C e HIV, embora alguns trabalhos tenham mostrado segurança no uso de pacientes com hepatites B e C (62, 87). As vacinas com agentes vivos devem ser evitadas (81).

A ciclosporina não parece ser teratogênica mas pode aumentar o risco de complicações na gravidez como prematuridade, baixo peso ao nascimento e pré-eclâmpsia (106). Sua classificação no FDA é categoria C e, por não ser mutagênica, parece ser a melhor opção dentre as medicações sistêmicas convencionais para o tratamento da psoríase grave em gestantes (106). Entretanto, seu uso na gravidez deve ser restrito a casos em que os benefícios superem os riscos e a contracepção é



recomendada para mulheres em idade fértil que estejam recebendo ciclosporina. A amamentação é contraindicação relativa, devendo ser evitada pelo risco de imunossupressão do lactente (106).

As cápsulas de ciclosporina contêm álcool etílico como excipiente. Assim, deve-se ter cautela ao indicar seu uso em pacientes gestantes, que estejam amamentando, com epilepsia, etilistas, hepatopatas ou crianças.

Não existem recomendações específicas para idosos, mas deve-se atentar para um maior risco de efeitos adversos, particularmente de dano renal. Outros pacientes com maior risco para efeitos adversos são obesos, diabéticos, hipertensos e etilistas (120). Experiência clínica com ciclosporina em crianças para tratamento de dermatoses ou afecções reumatológicas tem demonstrado efeitos adversos e complicações semelhantes aos dos adultos (81). Em casos de cirurgias eletivas, considerar descontinuar o medicamento uma semana antes.

Outros efeitos adversos incluem cefaleia, tremor, sensação de queimação nas mãos e pés, parestesia, hipertricose, hiperplasia gengival, acne, náuseas, vômitos, diarreia, mialgias, sintomas gripais, letargia, ginecomastia, convulsões, ulcerações gastrointestinais e aumento de peso.

Contraindicações absolutas: anormalidades da função renal, hipertensão arterial sistêmica não controlada, malignidades prévias (exceto carcinoma basocelular tratado ou CEC *in situ*) ou atual, infecção grave e PUVA concomitante (107);

Contraindicações relativas: terapias carcinogênicas prévias (PUVA > 100 J/cm²; arsênico), uso prévio de MTX por longo prazo, pacientes imunossuprimidos ou com infecção ativa, gestação e amamentação, fototerapia concomitante, psoríase desencadeada por infecção grave ou drogas (beta-bloqueador, lítio, ou anti-malárico), hepatopatia grave, uso simultâneo de droga nefrotóxica, hiperuricemia, hipercalemia e doenças relacionadas ao álcool.

Biológicos

Adalimumabe e etanercepte

Em uma avaliação pré-tratamento a anamnese e exame físico deve ser focada na detecção de comorbidades, especialmente malignidades (incluindo cânceres de pele), infecções, insuficiência cardíaca e sintomas de doenças neurológicas.

Os exames solicitados antes do tratamento com adalimumabe e etanercepte incluem:

- Hemograma completo
- TGP/ALT e TGO/AST, FA, gama-GT
- Creatinina sérica



- Proteína C reativa
- Sorologia para hepatite B (incluindo anti-HBC para descartar infecção prévia)
- Sorologia para HIV e HCV
- Teste de gravidez
- Radiografia de tórax
- PPD
- Exame do sedimento urinário

O hemograma, as enzimas hepáticas, a creatinina, e o exame do sedimento urinário devem ser repetidos após 4 semanas do início do tratamento, após 12 semanas do início do tratamento e, em seguida, a cada 3 meses. Não existe recomendação formal de urocultura de rotina, podendo este exame ser solicitado de forma individualizada em pacientes de risco. Não há necessidade ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática e renal. Entretanto, deve ser utilizado com cautela em pacientes com hepatite alcoólica moderada a grave.

É fundamental que qualquer infecção seja descartada, com especial atenção à tuberculose. Os pacientes devem ser informados de que infecções em geral podem seguir uma evolução atípica e mais grave, devendo buscar assistência médica o mais precoce possível quando uma suspeita de quadro infeccioso for levantada.

A gravidez deve ser descartada e uma contracepção eficaz deve ser garantida à todas as mulheres em idade fértil e mantida até 5 meses após a interrupção do tratamento com adalimumabe e 3 semanas após a interrupção do tratamento com etanercepte.

Os pacientes em uso de adalimumabe ou etanercepte devem ser monitorados para infecções em visitas de rotina com anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Em caso de suspeita de evento infeccioso, o tratamento deve ser descontinuado, pelo menos temporariamente. Em pacientes idosos os efeitos adversos são mais comuns e as infecções costumam adquirir uma evolução mais grave. Vacinações com agentes vivos são contraindicados na vigência do uso de qualquer agente biológico, no caso do adalimumabe, este deve ser interrompido três meias-vidas (6 semanas) antes da vacina. Existem poucos dados da influência dos anti-TNF nos pacientes com psoríase submetidos a procedimentos cirúrgicos, entretanto, em cirurgias eletivas, é recomendado interromper o tratamento com adalimumabe três a cinco meias vidas antes do procedimento, especialmente nos pacientes com diabetes e risco aumentado de infecções. Para o etanercepte o tratamento deve ser suspenso pelo



menos duas semanas antes da cirurgia e deve ser reiniciado após completa cicatrização e que quadros infecciosos sejam descartados.

Dados agrupados de ensaios clínicos controlados por placebo mostram que o adalimumabe é um agente biológico eficaz e seguro (baixa incidência de eventos adversos associados a medicamentos) (122). As reações locais à injeção são os efeitos adversos mais comumente relatados. Outros efeitos adversos frequentes, de menor gravidade, incluem cefaleia e erupções cutâneas.

O tratamento com anti-TNF está associado ao aumento na incidência de infecções (98, 123, 124). Estas, em sua maioria, consistem em infecções de vias aéreas superiores e do trato gênito-urinário. Infecções mais sérias incluem endocardite, pneumonia, artrite séptica, infecções de próteses e pós-operatórias, erisipelas, celulites, diverticulites e pielonefrites (124).

O tratamento com drogas da classe dos anti-TNF pode suprimir sintomas como febre o que deve levar a um cuidado adicional para pacientes que residem em áreas onde certos agentes infecciosos oportunistas são endêmicos.

Trombocitopenia e leucopenia, reações alérgicas graves como urticária, e angioedema e anafilaxia são raras. Desenvolvimento de malignidades, especialmente o linfoma, está associado à classe, porém de forma muito rara, sendo maior para o adalimumabe e infliximabe e menor para etanercepte.

O adalimumabe e etanercepte podem piorar a insuficiência cardíaca em pacientes com doença pré-existente. Desta forma estão contraindicados naqueles com classes III e IV de NYHA. Pacientes com quadros mais brandos devem ser monitorados com cautela e serem acompanhados por cardiologista.

Os anti-TNF como classe podem desencadear o surgimento de doenças desmielinizantes, como a esclerose múltipla, ou agravar seu curso em pacientes já portadores destas doenças. Assim, seu uso não é recomendado naqueles com história pessoal ou familiar de doenças desmielinizantes (125).

Os medicamentos biológicos podem predispor à ativação de tuberculose latente e levar ao desenvolvimento de formas graves de tuberculose e culminar com o óbito (62). Este risco, de reativação de tuberculose, é maior com os anti-TNF, principalmente no caso dos anticorpos monoclonais (como adalimumabe e infliximabe), podendo ser até 6 vezes maior, de acordo com dados de vigilância pós-comercialização (126). Estes casos podem aparecer precocemente ou tardiamente durante o tratamento e costumam ser casos de tuberculose extrapulmonar e disseminada (62). Em virtude do risco aumentado de formas graves de tuberculose em pacientes que usam anticorpos monoclonais anti-TNF, não recomenda-se o uso do adalimumabe e etanercepte para os pacientes com diagnóstico de tuberculose latente. Nestes casos está indicado o uso do ustekinumabe ou secuquinumabe após falha da terapia padrão.



A terapia com anti-TNF pode induzir o desenvolvimento de autoanticorpos antinucleares e anti-DNA dupla hélice, sendo estes geralmente do tipo IgM e tendem a desaparecer após a interrupção do tratamento. O uso do etanercepte está associado ao surgimento destes anticorpos em 10 a 70% nos casos de artrite reumatoide e em 18% dos pacientes com psoríase(127). O desenvolvimento de uma síndrome lúpus-símile pode acontecer raramente com ambas as drogas e, neste caso, o tratamento deve ser interrompido.

Alguns autores recomendam a solicitação de FAN antes do início do tratamento com anti-TNF para facilitar a identificação de casos de eventos autoimunes desencadeados pela droga.

O desenvolvimento de anticorpos antidroga também pode acontecer em uma frequência considerável de pacientes, e pode repercutir em perda de eficácia do adalimumabe, levando à falha secundária do tratamento (128). Já com o etanercepte, os anticorpos são não neutralizantes não interferindo na sua eficácia clínica.

Em uma análise de ensaios clínicos de 23.458 pacientes em uso de adalimumabe para diferentes diagnósticos (artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, artrite reumatoide juvenil, psoríase cutânea e doença de Crohn) acompanhados em estudos de longo prazo por até 12 anos, as taxas de mortalidade nos grupos tratados com adalimumabe foram menores que a esperada para a população geral. Dentre as infecções, a mais comum na psoríase foi a celulite (0,3/100 pacientes-ano) e na artrite psoriásica as infecções de trato urinário (0,4/100 pacientes-ano). Além disso, os pacientes em uso de adalimumabe apresentaram um número maior de casos de câncer de pele não melanoma do que o esperado na população geral (122).

Para aqueles pacientes que precisam interromper a terapia, o adalimumabe recupera de forma efetiva a resposta quando reintroduzido após recaída parcial em pacientes que apresentam altas taxas de resposta antes da interrupção da terapia. O etanercepte costuma recuperar eficácia quando reintroduzido após suspensão. Entretanto a terapia contínua é a mais recomendada.

Adalimumabe

Contraindicações absolutas: Insuficiência cardíaca congestiva classes III e IV de NYHA, tuberculose ativa ou outras infecções graves, hepatite B crônica ativa, hipersensibilidade à droga ou aos seus excipientes

Contraindicações relativas: hepatopatias graves, doenças desmielinizantes, historia de infecções graves recorrentes, tumores malignos (exceto carcinoma basocelular) e doenças linfoproliferativas, vacinação com vacinas vivas, gravidez e amamentação, hepatite C, tuberculose latente, pacientes



vivendo em áreas em que tuberculose e histoplasmosse tem alta incidência, historia previa de mais de 200 sessões de PUVA, uso concomitante de outros imunossupressores

Etanercepte

Contraindicações absolutas: Insuficiência cardíaca congestiva classes III e IV de NYHA, tuberculose ativa ou outras infecções graves, hipersensibilidade à droga ou aos seus excipientes

Contraindicações relativas: hepatopatias graves, doenças desmielinizantes, historia de infecções graves recorrentes, tumores malignos (exceto carcinoma basocelular) e doenças linfoproliferativas, vacinação com vacinas vivas, gravidez e amamentação, hepatite C, hepatite B, tuberculose latente, pacientes vivendo em áreas em que tuberculose e histoplasmosse tem alta incidência, historia previa de mais de 200 sessões de PUVA, uso concomitante de outros imunossupressores.

Ustequinumabe e Secuquinumabe

Em uma avaliação pré-tratamento a anamnese e exame físico deve ser focada na detecção de comorbidades, especialmente doença inflamatória intestinal (para secuquinumabe), malignidades (incluindo cânceres de pele), infeções e cardiopatias.

Os exames solicitados antes do tratamento com ustequinumabe e secuquinumabe incluem:

- Hemograma completo
- TGP/ALT e TGO/AST, FA, gama-GT
- Creatinina sérica
- Proteína C reativa
- Sorologia para hepatite B (incluindo anti HBC para descartar infecção prévia)
- Sorologia para HIV e HCV
- Teste de gravidez
- Radiografia de tórax
- PPD
- Exame do sedimento urinário

O hemograma, as enzimas hepáticas, a creatinina, e o exame do sedimento urinário devem ser repetidos após 4 semanas do inicio do tratamento e, em seguida, a cada 3 meses antes de cada injeção no caso do ustequinumabe. Para o secuquinumabe, devem ser repetidos após 4 semanas do inicio do tratamento, após 12 semanas do início do tratamento e, em seguida, a cada 3 meses. Não existe



recomendação formal de urocultura de rotina, podendo este exame ser solicitado de forma individualizada em pacientes de risco.

A gravidez deve ser descartada e uma contracepção eficaz deve ser garantida às mulheres em idade fértil. A contracepção deve ser mantida até 15 semanas após a interrupção do tratamento com uestequinumabe. Em casos de gravidez em vigência do tratamento, este deve ser descontinuado, a menos que os benefícios sejam superiores ao risco. O uestequinumabe é excretado em baixas concentrações no leite de modelos animais. Para o secuquinumabe, deve ser avaliado o risco e o benefício da continuidade do uso.

Os pacientes em uso de uestequinumabe e secuquinumabe devem ser monitorados para infecções em visitas de rotina com anamnese, exame físico e exames laboratoriais. É fundamental que qualquer infecção seja descartada, com especial atenção à tuberculose. Em caso de suspeita de evento infeccioso, o tratamento deve ser descontinuado, pelo menos temporariamente. Os pacientes devem ser submetidos à triagem para tuberculose antes do tratamento, apesar de que existam apenas 2 relatos publicados de tuberculose associados ao uso do uestequinumabe. A tuberculose ativa é também uma contraindicação absoluta ao uso deste medicamento. Antes da administração de vacinas vivas o medicamento deve ser interrompido por pelo menos 15 semanas.

O uestequinumabe e secuquinumabe são caracterizados pelo bom perfil de segurança. Contudo, apesar de uma incidência menor que em outros biológicos, as infecções correspondem aos principais efeitos colaterais do seu uso, principalmente no caso do secuquinumabe. Assim, permanece a recomendação de que os pacientes devem ser informados de que infecções em geral podem seguir uma evolução atípica e mais grave, devendo buscar assistência médica o mais precoce possível quando uma suspeita de quadro infeccioso for levantada.

Em casos de cirurgias eletivas com alto risco para complicações infecciosas, interpretamos como prudente a interrupção do uestequinumabe 15 semanas antes da data da cirurgia. Não existem recomendações de bula para cirurgias.

Em metanálises de estudos controlados por placebo a incidência de eventos adversos comuns e eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos tratados com uestequinumabe e os grupos placebo (113, 123, 129). Nas fases subsequentes dos estudos, a incidência de infecções graves permaneceu baixa, acometendo menos de 1% dos pacientes, mesmo com cinco anos de seguimento (99, 113, 130).

Em uma análise de todos os dados de segurança de ensaios com pacientes com psoríase realizada pelo FDA, baseada em dados de 2266 pacientes dos quais 70% usaram uestequinumabe por pelo menos 6 meses mostrou ausência de associação com linfopenia ou outros efeitos tóxicos



cumulativos. O número de malignidades foi semelhante ao do placebo, correspondendo ao esperado para a população em geral. Dados semelhantes foram encontrados para eventos cardiovasculares.

Apesar de alguns relatos iniciais apontando aumento da incidência de eventos cardiovasculares com o uso do ustequinumabe, atualmente se considera que não há evidências do aumento deste risco, baseado em dados de longo prazo subsequentes.

Eventos adversos cardiovasculares maiores (EACM) foram observados com o uso de braquinumabe, um anti-IL 12/23 semelhante ao ustequinumabe. Entretanto, recente revisão sistemática com meta-análise envolvendo 18024 pacientes de 38 ECRs de tratamento de psoríase não detectou aumento de risco de EACM em usuário de adalimumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe frente a placebo (131).

As infecções por *Candida* em indivíduos recebendo secuquinumabe são mais frequentes que no grupo placebo, apresentando incidência de 3,5 casos por 100 pacientes tratados por ano. A maioria dos casos foram de candidíase oral e vulvovaginal, e foram facilmente tratados sem necessidade de interrupção do tratamento com secuquinumabe (132).

Existem relatos raros de exacerbação ou desencadeamento de quadros de doença inflamatória intestinal após o uso de anti-IL17, incluindo o secuquinumabe. Assim, seu uso em pacientes com história pessoal de doença inflamatória intestinal não está recomendado.

Ustequinumabe

Contraindicações absolutas: Infecções graves ativas incluindo tuberculose latente não tratada, hipersensibilidade à droga ou aos seus excipientes.

Contraindicações relativas: Vacinação com vacinas vivas, gravidez e amamentação, malignidades ou doenças linfoproliferativas.

Secuquinumabe

Contraindicações absolutas: Infecções graves ativas incluindo tuberculose latente não tratada, hipersensibilidade à droga ou aos seus excipientes, gravidez e amamentação

Contraindicações relativas: Vacinação com vacinas vivas, Doença de Crohn e retocolite ulcerativa

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação do uso dos medicamentos.



Os pacientes com psoríase grave devem ser atendidos em serviços especializados em dermatologia.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;217(2):169-72.
2. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(3):394-401.
3. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(8):1197-202.
4. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;216(4):366-72.
5. Silva JDT MM, Bonamigo RR. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. *An Bras Dermatol*. 2006;81(2):143-9.
6. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental dermatology*. 2007;16(10):779-98.
7. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(18):1899-912.
8. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):563-7.
9. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3 Pt 1):401-7.
10. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(10):Cd009481.
11. IEA F, Klaus, W, K A, L G, S K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th, editor2003.
12. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
13. Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):20-3.
14. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985;13(3):450-6.
15. Aslanian FM, Lisboa FF, Iwamoto A, Carneiro SC. Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(1):141-2.



16. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *The British journal of dermatology*. 2006;155(4):729-36.
17. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(4):643-59.
18. Berard F, Nicolas JF. [Physiopathology of psoriasis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130(8-9 Pt 2):837-42.
19. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*. 2006;296(14):1735-41.
20. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(2):347-54.
21. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):1-9.
22. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):416-22.
23. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol*. 2016;152(3):282-90.
24. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(3):225-30.
25. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. *J Invest Dermatol*. 1988;91(3):197-201.
26. Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2008;159(5):1116-23.
27. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(5):829-35.
28. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(31):iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
29. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):348-55.
30. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, Jackson JM, Boh EE, Strober BE, et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(6):343-52.
31. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and experimental dermatology*. 2001;26(4):314-20.
32. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nature reviews*. 2005;5(9):699-711.
33. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5.
34. Hodge L, Comaish JS. Psoriasis: current concepts in management. *Drugs*. 1977;13(4):288-96.
35. Voorhees JJ. Pathophysiology of psoriasis. *Annual review of medicine*. 1977;28:467-73.



36. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):136-9.
37. Sampogna F, Gisondi P, Tabolli S, Abeni D. Impairment of sexual life in patients with psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2007;214(2):144-50.
38. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MD. Psoríase na infância e na adolescência. *An Bras Dermatol.* 2009;84(1):9-20.
39. Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. *The American Journal of dermatopathology.* 1979;1(3):199-214.
40. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Archives of dermatological research.* 1983;275(3):181-9.
41. Farhi D, Falissard B, Dupuy A. Global assessment of psoriasis severity and change from photographs: a valid and consistent method. *The Journal of investigative dermatology.* 2008;128(9):2198-203.
42. 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.
43. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology.* 2008;159(3):513-26.
44. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2008;58(5):826-50.
45. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005;64:ii65-8; discussion ii9-73.
46. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *The British journal of dermatology.* 2005;152(5):861-7.
47. Napolitano M, Megna M, Balato A, Ayala F, Lembo S, Villani A, et al. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(2):125-42.
48. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento De Tecnologias. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Relatório de recomendação nº 385. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoríase.pdf ed. Brasília/DFOutubro/2018.
49. Sanclemente G, Murphy R, Contreras J, Garcia H, Bonfill Cosp X. Anti-TNF agents for paediatric psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(11):Cd010017.
50. Ntais D, Davies LM, Health A, Centre S. These articles have been accepted for publication in the *British Journal of Dermatology* and are currently being edited and typeset . Readers should note that articles published below have been fully refereed , but have not been through the copy-editing an. 2014;44(0) 4.
51. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2000;42(5 Pt 1):796-802.
52. Seite S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. *Experimental dermatology.* 2009;18(12):1076-8.



53. Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(8):905-12.
54. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD005028.
55. van de Kerkhof PC, Wasel N, Kragballe K, Cambazard F, Murray S. A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2005;210(4):294-9.
56. 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.
57. Menter A, Abramovits W, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(1):52-7.
58. Tan J, Thomas R, Wang B, Gratton D, Vender R, Kerrouche N, et al. Short-contact clobetasol propionate shampoo 0.05% improves quality of life in patients with scalp psoriasis. *Cutis.* 2009;83(3):157-64.
59. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, Jacobs A, Schmitt J, Schlager C, et al. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:Cd009687.
60. Takahashi MD. *Consenso Brasileiro de Psoríase.* Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009
61. Almutawa F, Thalib L, Hekman D, Sun Q, Hamzavi I, Lim HW. Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(1):5-14.
62. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2277-94.
63. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clinics in dermatology.* 2010;28(1):73-80.
64. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2010;62(1):114-35.
65. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol.* 1997;133(12):1514-22.
66. Larko O, Swanbeck G. Home solarium treatment of psoriasis. *The British journal of dermatology.* 1979;101(1):13-6.
67. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PC, Evers AW, Gerritsen MJ. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *The British journal of dermatology.* 2009;161(6):1351-6.
68. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *The Journal of investigative dermatology.* 1977;68(6):328-35.
69. Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet.* 1981;1(8225):853-7.
70. Sivanesan SP, Gattu S, Hong J, Chavez-Frazier A, Bandow GD, Malick F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the



- treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(5):793-8.
71. Stern RS, Study PF-U. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(4):553-62.
72. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CE. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: systematic review of efficacy and tolerability. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1536-43.
73. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(4):351-7.
74. 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.
75. 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.
76. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis--a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):595-600.
77. Calzavara-Pinton P, Leone G, Venturini M, Sala R, Colombo D, La Parola IL, et al. A comparative non randomized study of narrow-band (NB) (312 +/- 2 nm) UVB phototherapy versus sequential therapy with oral administration of low-dose Cyclosporin A and NB-UVB phototherapy in patients with severe psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2005;15(6):470-3.
78. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(4):591-4.
79. Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, Koster W, Lengen W, Lensing W, et al. Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol*. 1990;126(4):482-6.
80. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):Cd001433.
81. 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 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(3):451-85.
82. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol*. 1999;26(3):141-9.
83. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*. 1997;133(6):711-5.
84. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;38(3):478-85.
85. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *The New England journal of medicine*. 1979;301(10):555.
86. Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, Carter DM, Sehgal PB, Fu SM, et al. Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *The Journal of investigative dermatology*. 1992;98(3):302-9.
87. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia. – 2 ed. Rio de Janeiro:.



88. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:Cd011535.
89. Gomez-Garcia F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Velez Garcia-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):594-603.
90. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1646-54.
91. Cui L, Chen R, Subedi S, Yu Q, Gong Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:46-58.
92. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(6):569-78.
93. Gupta AK, Daigle D, Lyons DC. Network Meta-analysis of Treatments for Chronic Plaque Psoriasis in Canada. *J Cutan Med Surg*. 2014;18(6):371-8.
94. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2641-8.
95. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):179-88.
96. Xiong HZ, Gu JY, He ZG, Chen WJ, Zhang X, Wang JY, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3156-72.
97. Galvan-Banqueri M, Marin Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(2):121-30.
98. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):365-74.
99. Ryoo JY, Yang HJ, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother*. 2016;50(5):341-51.
100. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, et al. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):504-12.
101. Therene C, Brenaut E, Barnette T, Misery L. Efficacy of Systemic Treatments of Psoriasis on Pruritus: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):38-45.
102. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1207-11.
103. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1373-83.
104. de Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D*. 2017;17(1):29-51.
105. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate



- concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2540-7.
106. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5):824-37.
107. 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;23 Suppl 2:1-70.
108. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000951.
109. Cestari T DL, Prati C. *Psoríase na infância*. R R, editor. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. 252 p.
110. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):274-303.
111. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1493-9.
112. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000062.
113. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(6):696-707.
114. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *The New England journal of medicine*. 1997;336(15):1041-5.
115. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1582-5.
116. Pasker-de Jong PC, Wielink G, van der Valk PG, van der Wilt GJ. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol*. 1999;135(7):834-40.
117. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):931-5.
118. Yiu ZZ, Griffiths CE, Warren RB. Safety of biological therapies for psoriasis: effects on reproductive potential and outcomes in male and female patients. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):485-91.
119. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. 2010;162(5):952-63.
120. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na dermatologia. *An Bras Dermatol*. 2010;85(1):9-22.
121. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 2:19-27.
122. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. 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. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517-24.
123. Sorenson E, Koo J. Evidence-based adverse effects of biologic agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: Providing clarity to an opaque topic. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(6):493-501.



124. Yiu ZZN, Exton LS, Jabbar-Lopez Z, Mohd Mustapa MF, Samarasekera EJ, Burden AD, et al. Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1584-91.
125. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF-alpha Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):36.
126. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):503-9.
127. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143(6):719-26.
128. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):261-73.
129. Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica.* 2013;29 Suppl 1:S17-31.
130. Liu Y, Gong JP, Li WF. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J.* 2014;29(3):131-8.
131. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):890-901.
132. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):47-62.



FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PSORÍASE

Crterios de incluso:

- ✓ Diagnstico de psoríase cutnea tegumentar (qualquer forma de apresentao clnica), e um dos seguintes critrios: escore PASI igual ou inferior a 10; acometimento igual ou inferior a 10% da superfcie corporal; ou DLQI igual ou inferior a 10.
- ✓ Diagnstico de psoríase cutnea tegumentar moderada a grave, definido por um dos seguintes critrios: escore PASI superior a 10; acometimento superior a 10% da superfcie corporal; ou DLQI superior a 10;
- ✓ Diagnstico de psoríase palmoplantar resistente a tratamentos tpicos de uso padro com uso contnuo por 3 meses;
- ✓ Diagnstico de psoríase acometendo reas especiais resistentes a medicamentos tpicos, anlogos da vitamina D e fototerapia com uso contnuo por 3 meses;
- ✓ Diagnstico de psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal.

Diagnstico: clnico + anatomopatolgico (casos atpicos ou de dvida diagnstica)

Paciente com diagnstico de psoríase

Possui critrios de incluso?

No

Sim

Excluso do PCDT

Possui critrios de excluso?

No

No

Psoríase leve a moderada

Psoríase grave¹

Tratamento tpico

Tratamento tpico + fototerapia² + metotrexato³

Considerar regresso do uso do corticosteroide e a manuteno com emolientes, pomada de alcatrno ou de cido saliclico

Crterios de excluso: Intolerncia ou hipersensibilidade e contraindicaes absolutas ao medicamento (conforme PCDT).

Boa resposta teraputica?

Sim

No

Associar calcipotriol

Resposta adequada?

No

Sim

Acitretina e ciclosporina³

Sim

No

Monitorizar resposta, adeso ao tratamento e efeitos adversos

Seguir esquema da Psoríase grave

Melhora clnica?

No

Sim

Adalimumabe ou etanercepte⁴

Monitorizar resposta, adeso ao tratamento e efeitos adversos

Sim

No

Melhora clnica?

No

Sim

Ustequinumabe ou secuquinumabe⁵

¹Se Psoríase grave ($\geq 10\%$ da superfcie corporal ou PASI ≥ 10), encaminhar para servio especializado de dermatologia e iniciar fototerapia, se disponvel.

²Fototerapia esta indicada nas seguintes situaes:

- ✓ Radiao UVB de banda estreita: pacientes que no toleram medicamento por via oral; pacientes que relatam rpida melhora com exposio solar; pacientes com leses de espessura fina; pacientes em gestao ou lactao; e pacientes peditricos.
- ✓ Fototerapia com PUVA: pacientes com placas espessas; pacientes com envolvimento palmoplantar, por penetrar melhor nessas regies; pacientes com leses ungueais; e pacientes que apresentaram falha teraputica a fototerapia com radiao UVB.

³Acitretina em primeira linha para psoríase pustulosa ou eritrdmica. Ciclosporina pode ser associada a acitretina em casos de maior gravidade;

⁴Etanercepte est recomendado para populao peditrica;

⁵Ustequinumabe ou secuquinumabe esto indicados aps terapia com metotrexato, acitretina e ciclosporina em caso de contraindicao absoluta ao adalimumabe.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ÁCIDO SALICÍLICO, ALCATRÃO MINERAL, CLOBETASOL, DEXAMETASONA, CALCIPOTRIOL, ACITRETINA, METOTREXATO, CICLOSPORINA, ADALIMUMABE, ETANERCEPTE, SECUQUINUMABE E USTEQUINUMABE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ácido salicílico, alcatrão mineral, clobetasol, dexametasona, calcipotriol, acitretina, metotrexato, ciclosporina, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe** indicados para o tratamento de **psoríase**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas da doença;
- melhora da aparência das lesões na pele, com melhora da qualidade de vida.

Fui também informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- **alcatrão mineral, dexametasona, calcipotriol, adalimumabe, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- **ácido salicílico, clobetasol e ciclosporina:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- **acitretina e metotrexato:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar);
- efeitos adversos do **ácido salicílico:** vermelhidão, ressecamento, queimadura, hiperpigmentação temporária, formação de crostas;
- efeitos adversos do **alcatrão mineral:** irritação da pele e queimação;
- efeitos adversos do **clobetasol:** piora da lesão, surgimento ou piora da coceira, inchaço, dor, ardor ou vermelhidão no local onde foi usado o medicamento; em casos de uso prolongado e em áreas extensas, alterações na pele, aumento do crescimento dos pelos no corpo, sinais e sintomas do excesso de



hormônios da adrenal (aumento da pressão arterial, aparecimento de espinhas, estrias, inchaços, ganho de peso inesperado, dor óssea, problemas nos olhos, dor de cabeça);

- efeitos adversos do **calcipotriol**: eventualmente irritação local transitória, dermatite facial, com aparecimento de coceira, inchaço, dor, ardor ou vermelhidão na pele;
- efeitos adversos da **dexametasona**: sensação de ardência, coceira, irritações, securas, foliculite, hipertricose, erupções acneiformes, hipopigmentação, dermatite alérgica de contato, maceração da pele, estrias e brotoejas;
- efeitos adversos da **acitretina**: dores musculares, dores nas articulações, dores de cabeça, náuseas, vômitos, secura das mucosas, perda de cabelo, sede não usual, irritação, secura nos olhos, alteração do paladar, sensibilidade aumentada à luz solar, unhas quebradiças, prisão de ventre, diarreia, cansaço, aumento do suor, elevação dos níveis de colesterol e triglicerídios; efeitos mais raros: cheiro anormal da pele, alergias na pele, inflamação da garganta, inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);
- efeitos adversos do **metotrexato**: problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos no sangue, diminuição no número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, palidez, coceira, náuseas e vômitos; mais raros e dependendo da dose utilizada: cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;
- efeitos adversos de **ciclosporina**: problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, hipertensão, crescimento da gengiva, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- efeitos adversos do **adalimumabe e etanercepte**: reações no local da aplicação da injeção como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náuseas, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial; reações mais graves: infecções oportunistas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como



faringite, rinite, laringite, tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;

- efeitos adversos do **ustequinumabe** e **secuquinumabe**: reações no local da aplicação da injeção como dor e vermelhidão, tonturas, diarreia, vômitos, enjôos, nasofaringite, dor de cabeça, infecções oportunistas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como faringite, rinite, laringite, coceiras, dores musculares e nas articulações;
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula; acitretina também é contraindicada em casos de alergia à vitamina A e seus derivados.
- alguns medicamentos biológicos aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada antes do início do tratamento pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para tratamento apropriado;

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

() ácido salicílico

() alcatrão mineral

() clobetasol

() calcipotriol

() dexametasona

() acitretina

() metotrexato

() ciclosporina

() adalimumabe

() etanercepte

() secuquinumabe

() ustequinumabe



Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Nota: A fototerapia é compatível com os procedimentos 0303080108 - Fototerapia (por sessão) e 0303080116 - Fototerapia com fotossensibilização (por sessão), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



Apêndice I

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SIGTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Psoríase vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT de Psoríase, conforme Portaria SAS/MS nº 1229, de 5 de novembro de 2013.
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: ácido salicílico pomada, alcatrão mineral pomada, clobetasol creme e solução capilar, dexametasona creme, calcipotriol pomada, acitretina, metotrexato e ciclosporina. Não há solicitação de nenhuma nova tecnologia na CONITEC.

Na enquete pública realizada pelo Ministério da Saúde sobre os PCDT as principais contribuições na atualização do PCDT foram:

- inclusão dos medicamentos biológicos para tratamento da psoríase;
- inclusão de pomadas em associações (calcipotriol + betametasona);
- acompanhamento psicológico para os pacientes.

B) REUNIÃO COM ESPECIALISTAS

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas. O consultor especialista indicou a necessidade de avaliação de inclusão dos medicamentos biológicos secuquinumabe, ustequinumabe, infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Foi elaborado parecer técnico científico (PTC) para solicitar a incorporação destes medicamentos.



Sendo assim, foi estabelecido que o protocolo destina-se a pacientes com Psoríase, ambos os sexos, sem restrição de idade e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

C) ELABORAÇÃO DE PARECER-TÉCNICO CIENTÍFICO (PTC)

A fim de revisar a literatura sobre a eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave, foi elaborado um parecer técnico científico, na qual foi avaliado pela plenária da CONITEC na reunião de 30/08/2018. A recomendação foi pela não incorporação do infliximabe e pela incorporação do adalimumabe, etanercepte, secuquinumabe e ustequinumabe. (48)

D) BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

A revisão do PCDT vigente foi realizada através de buscas na literatura sobre as **intervenções terapêuticas**. Para a atualização do tratamento a seguinte pergunta PICO foi estabelecida (Quadro 1):

Quadro 1 – Pergunta PICO – intervenções terapêuticas

População	Pacientes com psoríase
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	PASI 75, melhora subjetiva das lesões, melhora da qualidade de vida, efeitos adversos
Tipos de estudos	Metanálises

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

-Metanálises



- Artigos considerados relevantes pelos autores.

O quadro 2 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Quadro 2: Buscas sobre intervenções terapêuticas – Metanálises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 18/10/2018	"Psoriasis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (Meta- Analysis[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND ("2013/11/09"[PDAT] : "2018/10/18"[PDAT])	36	8 Motivo das exclusões: - não respondiam a pergunta PICO: 9 - droga não disponível no Brasil e/ou não relevantes: 7 - não eram metanálises: 10
Embase Data da busca: 18/10/2018	'psoriasis'/exp/mj AND 'therapy'/exp/mj AND [meta analysis]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2013-2018]/py	54	9 Motivo das exclusões: - metanálises de estudos observacionais: 2 - droga não disponível no Brasil e/ou não relevante: 5 - não eram metanálises: 7 - não respondiam à pergunta pico: 21



			<ul style="list-style-type: none">- resumos de congressos: 3- revisões narrativas: 1- comentários sobre estudos: 2- selecionados na busca Pubmed e Cochrane: 3- estudo repetido na mesma base: 1
Cochrane Library Data da busca: 18/10/2018	'MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees'	6	3 Motivo das exclusões: <ul style="list-style-type: none">- outra doença: 1- não respondiam à pergunta PICO: 1- selecionado na busca Pubmed: 1

Os artigos selecionados encontram-se na tabela 1.



Tabela 1 – Descrição dos estudos

Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis</i> (2015). (3)	<p>- Revisão sistemática/ Metanálise</p> <p>- Período da busca: Até 1 de agosto de 2014.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed/MEDLINE, EMBASE, e CENTRAL; pesquisa manual de referências em artigos recuperados também foi realizada.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: Ensaios clínicos randomizados totalmente publicados e não publicados, com perda de peso através de exercício ou dieta, ou ambos, como intervenção em pacientes com sobrepeso ou obesidade com psoríase e que mediam como desfecho a severidade da psoríase em comparação ao controle.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 7 ECRs foram incluídos na análise qualitativa e 6 foram incluídos na metanálise.</p> <p>- Número de participantes: 878 pacientes.</p>	<p>Pacientes obesos ou com sobrepeso (IMC maior ou igual 25kg/m²), de pelo menos 18 anos de idade, com qualquer tipo de psoríase. Pacientes que já estavam em alguma dieta ou recebendo algum medicamento para perda de peso, foram excluídos.</p>	<p>- Intervenção: Dieta, restrição calórica, atividade física, exercício ou terapia comportamental.</p> <p>- Controle: Cuidado usual ou sem receber intervenção para perda de peso.</p> <p>- Tempo de uso: A duração da intervenção variou de 2 a 6 meses.</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: Tempo de seguimento pós-tratamento não relatado.</p>	<p>- Primários: Severidade da psoríase medida através do escore PASI: 100%, 75% e 50% de redução no escore (PASI 100, PASI 75, e PASI 50).</p> <p>- Secundários: Qualidade de vida e atividade mínima da doença em pacientes com psoríase.</p>	<p>Houve uma maior redução no escore PASI, nos pacientes recebendo intervenção para perda de peso em comparação ao grupo controle, com uma diferença média combinada de -2,49 (IC95% -3,90 a -1,08; p = 0,004). Mais participantes no grupo intervenção, em relação ao grupo controle, alcançaram uma redução de 75% no escore PASI, com OR de 2.92 (IC95% 1,39-6,13; p = 0,005). A porcentagem de redução de peso no grupo intervenção variou de 3% a 14,8%. O índice de qualidade de vida dermatológico, escala visual analógica e atividade mínima da doença também foram reportados; pacientes recebendo a intervenção tenderam a ter melhores avaliações de desfechos.</p>	<p>-Heterogeneidade significativa entre os estudos; i²=62%.</p> <p>-Pequeno número de estudos que atendeu aos critérios de inclusão.</p> <p>-Outros estudos que mostraram um efeito benéfico da perda de peso na severidade da psoríase podem ter sido esquecidos, pela exclusão de estudos com intervenções farmacológicas ou cirurgia bariátrica.</p> <p>-Apenas 1 estudo usou atividade física aeróbica como intervenção para a perda de peso.</p> <p>-A maior parte dos estudos incluídos avaliou mudanças no peso por um curto espaço de tempo.</p>



	<p>- Objetivo: Avaliar o efeito da perda de peso, através de mudanças na dieta e no estilo de vida, na severidade da psoríase, visto que o efeito da perda de peso com medidas não-farmacológicas, na doença, é ainda questionável.</p>						<p>-Não foi feito um funnel plot para análise de viés de publicação, porque haviam poucos estudos incluídos na metanálise.</p>
<p><i>Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis</i> (2011), 10</p>	<p>- Protocolo para uma revisão.</p> <p>- Período da busca: Até agosto de 2013 e outras bases de dados até novembro de 2012.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE (de 1948), EMBASE (de 1974), CNKI (de 1974), CBM (de 1978). Bancos de dados de ECRs em andamento: www.controlledtrials.com, www.clinicaltrials.gov, www.anzctr.org.au, www.chictr.org, www.who.int/trialsearch. Resumos de conferências dermatológicas: World Congress of</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 13 ECRs (alguns fizeram comparações entre os participantes e outros compararam cada paciente com ele mesmo).</p> <p>- Número de participantes: 662 participantes.</p>	<p>Qualquer pessoa com diagnóstico de psoríase vulgaris, independente da idade, raça, gênero ou da gravidade de suas lesões.</p>	<p>- Intervenção: Qualquer fototerapia NB-UVB (na maioria dos estudos, NB-UVB foi usado 3x/semana, exceto em dois (Gordon 1999; Yones 2006) que utilizou 2x/semana.</p> <p>- Controle: *BB-UVB (usado de 3 a 5 vezes por semana (Kirke 2007; Larko 1989; Storbeck 1993); *fotoquimioterapia PUVA (usada de 2 (Dawe 2003) ou 3 vezes por semana (Salem Snellman 2004), como terapia simples ou combinada. *PUVA oral (usada 2 (Gordon 1999; Green</p>	<p>- Primários: 1)Melhora global avaliada pelo participante; 2)Porcentagem de participantes alcançando PASI 75; 3)Abandonos devido aos efeitos adversos; 4)Taxa de depuração.</p> <p>*Baseado no tempo da medida dos desfechos, os desfechos primários serão classificados em 3 categorias: curto prazo (até 4 semanas), médio prazo (de 4 semanas a 6 meses) e longo prazo (mais de 6 meses).</p> <p>- Secundários: 1)Escore de avaliação global do médico; 2)Índice dermatológico de qualidade de vida (DLQI); 3)Número de tratamentos para completar a depuração;</p>	<p>Em um ECR de NB-UVB comparado com PUVA oral em pacientes com CPP, a diferença no PASI 75 não foi estatisticamente significativa (RR 0.91, 95% (IC) 0.63 a 1.32; N = 51; baixa qualidade). Em 3 outros ECRs de CPP, as taxas de depuração foram inconsistentes, porque em 1, não houve diferença entre os grupos (RR 1.01, 95% IC 0.91 a 1.12; N = 54), e nos outros dois, as taxas de depuração foram estatisticamente significativas a favor de PUVA oral: RR 0.66, 95% IC 0.47 a 0.93; N = 93 e RR 0.75, 95% IC 0.59 a 0.96; N = 100, respectivamente. Dados agrupados desses 3 estudos indicaram que abandonos devido aos efeitos adversos não foram significativamente diferentes entre os grupos (RR 0.71, 95% IC 0.20 a</p>	<p>-Um estudo publicado (Nazari 2005) aparentemente se encaixou nos critérios de inclusão, mas os autores não estiveram aptos ainda, de incluir ou não o artigo.</p> <p>-Requisições de dados não publicados para os autores falharam, e como consequência, a metanálise não pode ser feita para alguns desfechos e comparações.</p> <p>-Resultados da revisão devem ser interpretados com cuidado.</p>



	<p>Dermatology (de 1980), International Congress of Dermatology (de 1980), European Academy of Dermatology and Venereology (de 1980). Literatura cinza e trials não publicados.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: Qualquer ECR envolvendo fototerapia NB-UVB versus BB-UVB ou fotoquimioterapia PUVA para psoríase, que incluía psoríase crônica em placa, psoríase gutata e psoríase palmoplantar; independente da língua ou estado de publicação.</p> <p>- Objetivo: Avaliar os efeitos de fototerapia ultravioleta B de banda estreita versus ultravioleta B de banda larga ou fotoquimioterapia psoraleno-ultravioleta A para psoríase.</p>			<p>1992;Markham 2003; Yones 2006) ou 3 (Chauhan 2011; Özdemir 2008) vezes por semana); *PUVA tópica (usada 3x/semana).</p> <p>*As seguintes comparações foram realizadas: NB-UVB vs PUVA; NB-UVB VS bath-PUVA; NB-UVB VS PUVA tópica; NB-UVB VS BB-UVB seletivo; NB-UVB combinada com retinóides vs PUVA combinada com retinóides; NB-UVB combinada com retinóides vs BB-UVB combinada com retinóides; NB-UVB VS BB-UVB convencional; NB-UVB combinado com dithranol vs BB-UVB combinado com dithranol.</p> <p>- Tempo de uso: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado.</p>	<p>4)Porcentagem de participantes que alcançaram depuração total na opinião do médico.</p>	<p>2.54; N = 247; baixa qualidade). A evidência da comparação de NB-UVB com bath-PUVA em termos de taxas de depuração para CPP foi inconsistente. Em participantes com PPP, um ECR encontrou que não havia diferenças significativas entre NB-UVB e PUVA tópica em termos de taxas de depuração (RR 0.09, 95% IC 0.01 a 1.56; N = 50; baixa qualidade). Dois ECRs encontraram que NB-UVB mais retinóides e PUVA mais retinóides tinham efeitos similares para o tratamento de pessoas com CPP ou GP em termos de taxas de depuração (RR 0.93, 95% IC 0.79 a 1.10; N = 90). Um ECR em pessoas com CPP não encontrou diferenças entre NB-UVB e BB-UVB seletivo em termos de taxas de depuração (RR 1.40, 95% IC 0.92 a 2.13; N = 100) e abandonos devido a efeitos adversos (RR 3.00, 95% IC 0.32 a 27.87; N = 100). Nenhum estudou reportou os desfechos primários estabelecidos nessa revisão para NB-UVB comparado com BB-UVB.</p>	
--	--	--	--	---	--	---	--



<i>Topical Treatments for Scalp Psoriasis</i> (2016),	<p>- Revisão</p> <p>- Período da busca: não especificado.</p> <p>- Bases consultadas: não especificadas.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: não especificados.</p> <p>- Objetivo: Avaliar criticamente a efetividade relativa e tolerância das terapias tópicas disponíveis para psoríase no couro cabeludo e fornecer recomendações para a seleção do tratamento.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: não especificado.</p> <p>- Número de participantes: não especificado.</p>	<p>Pacientes com psoríase no couro cabeludo de grau moderada a grave.</p>	<p>- Intervenção: Corticoesteróides; Análogos de vitamina D3 (calcipotriol, tacalcitol, calcitriol e falecal itriol); Calcipotriol combinado com corticoesteróides; Queratolíticos; Unguentum Coccois Co; Alcatrão de carvão; Dithranol; Antimicóticos tópicos; Piritiona de zinco; Fototerapia (Psoraleno tópico e UVA);</p> <p>- Controle: não especificado.</p> <p>- Tempo de uso: não especificado.</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: não especificado.</p>	<p>Severidade da psoríase no couro cabeludo (não foram especificados métodos para medida).</p>	<p>Uma metanálise de antipsoriásicos tópicos revelou que os únicos agentes que se mostraram eficazes para o tratamento de psoríase no couro cabeludo foram os corticoesteróides tópicos potentes e análogos de vitamina D3. O uso de terapias tópicas mais tradicionais alcatrão de carvão e dithranol, são restritas para altos níveis de inaceptabilidade dos pacientes. No entanto, algumas promessas estão sendo vistas nas combinações terapêuticas, e a visão dos autores, é de que um tratamento ótimo requer mais de um agente. Além disso, a sobreposição de psoríase no couro cabeludo e dermatite seborréica pode requerer o uso de agentes antimicóticos. Formulações tópicas são a chave para obter maior adesão ao tratamento e consequentemente sucesso terapêutico. As comparações diretas entre os trials é difícil devido a falta de uma medida universal validada para severidade da psoríase. Novos veículos de corticóides tópicos tem melhorado o tratamento para a psoríase. Terapia</p>	<p>-Falta de uma medida universal para a severidade da psoríase.</p>
---	--	---	---	--	--	---	--



						futura pode envolver combinação de corticoides com outros agentes antipsoriásicos em uma forma cosmeticamente aceitável, que retenha tanto a eficácia quanto a segurança.	
<i>Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis(2013).</i>	<p>- Revisão sistemática/ Metanálise</p> <p>- Período da busca: De janeiro de 1980 a junho de 2012.</p> <p>- Bases consultadas: Medline, Embase, e Cochrane.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: Estudos em humanos e reportados na literatura inglesa. Os estudos elegíveis eram randomizados e não randomizados, como séries de casos, que avaliaram a eficácia de fototerapia UVB, PUVA tópica e PDT no tratamento de psoríase em placa.</p> <p>- Objetivo: Fornecer um conjunto de dados estimado da eficácia e segurança em curto prazo de fototerapia UVB (incluindo laser</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 23 estudos (13 avaliaram UVB, 4 avaliaram PUVA tópica, 3 compararam PUVA tópica com UVB e 3 avaliaram PDT); sendo que 6 eram ECRs e 17 séries de casos.</p> <p>- Número de participantes: não informado.</p>	Pacientes com psoríase em placa.	<p>Comparações entre:</p> <p>*PUVA tópica vs Fototerapia UVB;</p> <p>*Fototerapia UVB direcionada;</p> <p>*PUVA tópica;</p> <p>*PDT;</p> <p>- Tempo de uso: não relatado</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: Tempo de seguimento pós-tratamento não relatado.</p>	<p>- Primários: Porcentagem de pacientes que alcançaram que mostrou redução de pelo menos 75% no score de severidade em relação ao basal.</p> <p>- Secundários: Efeitos adversos, incluindo eritema doloroso e bolhas de estudos que avaliaram fototerapia UVB e PUVA tópica, assim como dor dos estudos que avaliaram PDT.</p>	<p>Uma metanálise usando modelo de efeitos randômicos encontrou que PUVA tópica foi mais efetiva em comparação ao UVB direcionado não-laser [odds ratio: 3.48 (95% IC 0.56–21.84), $P = 0.183$]. A estimativa do efeito agrupado de eficácia (redução de 75% no score de severidade) de PUVA tópica, UVB direcionada e PDT foi : 77% (PUVA tópica), 61% (UVB direcionada), e 22% (PDT). PUVA tópica e fototerapia UVB direcionada são muito efetivas no tratamento de psoríase localizada. PUVA tópica parece ser mais efetiva em comparação a fototerapia UVB direcionada não-laser. Por outro lado, PDT tem menos eficácia e altas porcentagens de efeitos adversos no tratamento de psoríase localizada.</p>	<p>-PUVA tópica VS fototerapia UVB direcionada: heterogeneidade significativa entre os estudos, através dos estudos de Cochrane Q, $p=0.044$ e i^2 quase próximo a 70%.</p> <p>-Pequeno número de ECRs que avaliaram eficácia e segurança de fototerapia direcionada para psoríase.</p> <p>-Pequeno número de pacientes recrutados em cada estudo, sendo que o maior inclui apenas 163 pacientes.</p> <p>-Heterogeneidade dos protocolos de tratamento em</p>



	excimer (308-nm), luz excimer (308-nm) e luz NB-UVB localizado (311-313-nm), PUVA tópica e PDT no tratamento de placas de psoríase localizadas incluindo psoríase palmoplantar. Foi feita uma metanálise de todos os estudos clínicos publicados para comparar UVB à PUVA.						relação à dose inicial, aumento de dose e frequência do tratamento e uso de diferentes escores de severidade para avaliar eficácia. -
<i>Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review(2016).</i>	<p>- Revisão</p> <p>- Período da busca: Até 7 de fevereiro de 2016.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Embase, The Cochrane Library, Google Scholar, Scopus e EBSCO.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: Estudos em inglês, que envolviam tratamentos sistêmicos para psoríase pediátrica.</p> <p>- Objetivo: Essa revisão foca no uso de tratamentos sistêmicos para psoríase pediátrica e</p>	<p>- Número de estudos incluídos: não informado.</p> <p>- Número de participantes: não informado.</p>	Crianças com psoríase.	<p>- Intervenção:</p> <p>*Fototerapia;</p> <p>*Drogas sistêmicas não-biológicas: ciclosporina 1.5 a 5 mg/kg/dia; ésteres de ácido fumárico menor ou igual a 720 mg/dia; metotrexato 0.2 to 0.7mg/kg/semana; retinóides menor ou igual a 0.5 a 1 mg/kg/dia);</p> <p>*Drogas biológicas: Etanercepte 0.8 mg/kg/semana ou 0.4 mg/kg 2x/semana; Infliximabe 3–5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas; Adalimumabe 0.8</p>	<p>-Remissão completa;</p> <p>-Redução de pelo 75% na severidade da doença;</p>	<p>*Fototerapia: BB-UVB compreende a porção mais efetiva da radiação solar e produz resposta excelente em casos de psoríase gutata. NB-UVB é menos eritematogênico do que BB-UVB e tem se mostrado mais efetivo, especialmente para a forma gutata ou para forma de placa fina. NB-UVB é considerado o tipo de fototerapia mais eficaz e seguro para crianças. Em 2011, um estudo retrospectivo mostrou depuração completa em 51% das crianças e uma boa resposta (melhora de pelo menos 75%) em 41% em um período de tratamento, em média, de 3.3 meses. Diversas séries de casos publicadas mostram a eficácia da fototerapia UVB no tratamento de psoríase</p>	Não relatadas.



	<p>suas características específicas, analisando as poucas evidências disponíveis na literatura, expandindo o repertório de tratamento e guiando dermatologistas no melhor manejo de psoríase pediátrica resistente.</p>			<p>mg/kg na semana 0 e 1 e depois a cada 2 semanas; Ustekinumabe 0.750 mg/kg (para pacientes com 60kg ou menos; de outra forma, mesma dosagem que adultos) na semana 0 e 4 e depois, a cada 12 semanas;</p> <p>- Tempo de uso: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: Tempo de seguimento pós-tratamento não relatado.</p>		<p>gutata, em crianças de 2-18 anos, com boa resposta em 25-34 tratamentos.</p> <p><i>*Drogas sistêmicas não biológicas:</i> Uso desse tipo de droga para crianças, devido aos efeitos adversos, é restrito a psoríase resistente, doença grave ou difusa ou presença de PsA juvenil. Recente estudo retrospectivo francês, com 154 crianças com psoríase moderada a grave, mostrou que acitretina era a terapia mais usada (54.4%) e usada como primeira linha (76.6%). Esse estudo considerou Metotrexato e CsA como primeiras linhas também.</p> <p><i>*Drogas biológicas:</i> Evidências que suportam o uso em crianças ainda são fracas; são um tratamento atrativo para crianças por envolver regimes de doses mais convenientes e monitorização laboratorial menos freqüente.</p>	
<p><i>Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2015</i></p>	<p>- Metanálise e revisão sistemática</p> <p>- Período da busca: até 5 de janeiro de 2015.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 25 ECRs com 2 a 4 grupos de estudo (dez ensaios foram inicialmente controlados por placebo, 11 ensaios</p>	<p>- Adultos com psoríase tipo placa de moderada a severa.</p>	<p>- Intervenção: adalimumabe (40 a 80 mg), apremilaste (30 mg), etanercepte (50 mg), infliximabe 5 mg/Kg, secuquinumabe</p>	<p>- Eficácia: PASI 75 (primário), PASI 90, PGA, redução na DLQI média, pacientes com pelo menos um evento adverso, pacientes com pelo menos um evento adverso grave e retirada</p>	<p>- Com relação ao PASI 75, os RR combinados para infliximabe (13,07, IC 95% 8,60-19,87), secuquinumabe (11,97, IC 95% 8,83-16,23), ustequinumabe (11,39, IC 95% 8,94- 14,51), adalimumabe (8,92, IC 95%</p>	<p>- Na maioria dos estudos de longo prazo, os grupos placebo foram interrompidos após a indução (usualmente de 12 a 16 semanas). Foi</p>



	<p>- Bases consultadas: Embase, Medline, Medline in process e The Cochrane Library.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs publicados que investigassem tratamentos em doses comumente usadas de acitretina, adalimumabe, apremilaste, CSA, etanercepte, éster de ácido fumárico, infliximabe, MTX, secuquinumabe ou ustequinumabe. A comparação deveria ser feita com placebo, outro tratamento ativo incluído ou a combinação de dois tratamentos incluídos. Os dados deveriam estar disponíveis por um período de tratamento de pelo menos 24 semanas. A população de pacientes era composta de adultos que sofriam de psoríase tipo placa de moderada a grave. Os estudos tiveram que relatar pelo menos um resultado de eficácia ou segurança para o</p>	<p>tiveram placebo e tratamento ativo como controle e quatro ensaios tiveram pelo menos um tratamento ativo como controle).</p> <p>- Número de participantes: 11279 (variando de 48 a 1306).</p>		<p>(150 a 300 mg), ustequinumabe (45 a 90 mg).</p> <p>- Controle: placebo e tratamento ativo (isolado ou combinado com outro tratamento).</p> <p>- Tempo de tratamento: mínimo de 24 semanas.</p> <p>- Tempo de seguimento: a duração dos estudos não foi relatada.</p>	<p>do estudo devido a eventos adversos.</p> <p>- Segurança: o uso de biológicos aumentou o risco de reativação de tuberculose. As taxas de SAE, infecções graves, linfoma e insuficiência cardíaca congestiva não foram significativamente diferentes.</p>	<p>6,33-12,57), etanercepte (8,39, IC 95% 6,74-10,45) e apremilaste (5,83, IC 95% 2,58-13,17) mostram superioridade do tratamento de longa duração com biológicos e apremilaste em comparação com placebo.</p> <p>- Com relação aos parâmetros de segurança, não foram observadas diferenças entre adalimumabe, etanercepte ou infliximabe em relação ao placebo. Não foram identificados dados dos estudos controlados por placebo sobre tratamentos convencionais.</p> <p>- Os estudos comparativos mostraram uma eficácia superior de secuquinumabe e infliximabe em relação a etanercepte e de infliximabe em relação ao metotrexato.</p> <p>- A partir da evidência disponível, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe são os tratamentos de longo prazo mais eficientes. Os dados sobre os tratamentos convencionais são insuficientes.</p>	<p>necessário realizar uma abordagem de imputação para fazer com que os dados de eficácia a longo prazo desses estudos se tornassem adequados para metanálise).</p> <p>- É necessário haver uma maior padronização quanto aos dados de segurança, visto que a evidência é fortemente limitada. Não foram realizadas imputações dos dados de segurança a longo prazo do grupo placebo, pois não foi possível fazer suposições sobre a ocorrência de eventos adversos durante o tratamento. Além disso, entre os produtos biológicos, os dados relatados em publicações sobre ustequinumabe e secuquinumabe não eram adequados para analisar os resultados de segurança pré-</p>
--	--	---	--	--	---	---	--



	<p>tratamento a longo prazo. Não foram aplicadas restrições de idioma.</p> <p>- Objetivo: fornecer uma visão abrangente acerca de evidências sobre a eficácia e/ou a segurança de tratamentos sistêmicos para a psoríase moderada a severa em terapia de longa duração nos pacientes adultos, com base em ensaios clínicos randomizados</p>						<p>definidos, e as conclusões sobre potenciais danos causados por esses parâmetros não puderam ser desenhadas.</p> <p>- São necessários estudos mais longos para permitir comparações de eficácia e segurança com maior validade.</p>
<p><i>Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials, 2014.</i></p>	<p>- Metanálise</p> <p>- Período da busca: de primeiro de janeiro de 2009 até 18 de outubro de 2012.</p> <p>- Bases consultadas: German S3-psoriasis guidelines, Medline, Medline in Process, Embase e The Cochrane Library.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: foram incluídos todos os ECRs totalmente publicados</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 48 ECRs.</p> <p>- Número de participantes: 16696.</p>	<p>- Adultos com psoríase em placas de moderada a severa.</p>	<p>- Intervenção: MTX (2,5 a 25 mg), CSA (2 a 5 mg/Kg), retinoides, ésteres de ácido fumárico (30 mg), infliximabe (3 e 5 mg/Kg), adalimumabe (40 ou 80 mg), etanercepte (25 ou 50 mg), alefacepte (0,025 mg/Kg a 15 mg) e/ou ustequinumabe (45, 63 ou 90 mg).</p> <p>- Controle: placebo</p>	<p>- Eficácia: o desfecho primário foi a proporção de participantes do estudo atingindo PASI $\geq 75\%$ e o desfecho secundário as taxas de resposta do PASI 50 e PASI 75. Como indicadores de segurança, o número de eventos adversos, proporções de pacientes com pelo menos um evento adverso, e as retiradas em cada grupo de tratamento foram abstraídas.</p> <p>- Segurança: não houve diferenças significativas</p>	<p>- A evidência qualitativa e quantitativa é muito mais forte para intervenções biológicas do que para tratamentos convencionais.</p> <p>- Em ensaios controlados por placebo, infliximabe foi o mais eficaz (RD 76%, 95% intervalo de confiança 73-79%). Adalimumab (RD 61%, IC 95% 56-67%) e ustequinumabe 45 mg (RD 63%, 95% IC 59-66%) e 90 mg (RD 67%, IC 95% 60-74%) tiveram efeito semelhante eficácia. Estes produtos biológicos são mais eficazes do que etanercepte e todos</p>	<p>- Os estudos que investigaram tratamentos convencionais foram mais provavelmente tendenciosos devido ao ocultamento de alocação ser indefinido, o cegamento incompleto ou não realizado e os dados de desfecho incompletos.</p> <p>- Devido a limitar esta revisão a ensaios publicados em inglês e alemão,</p>



	<p>investigando a eficácia de MTX, CSA, retinoides, ésteres de ácido fumárico, infliximabe, adalimumabe, alefacepte e/ou ustequinumabe em uma dose terapêutica recomendada para pacientes adultos com psoríase em placas de moderada a severa. Estudos com <75% dos pacientes com psoríase em placa não foram considerados. Estudos que investigaram terapias combinadas de diferentes tratamentos, e publicações sem dados originais (por exemplo, revisões) ou um relatório completo disponível (por exemplo, cartas, resumos) foram excluídos. A linguagem de publicação foi restrita ao inglês e ao alemão</p> <p>- Objetivo: atualizar e estender nossa revisão anterior sobre a eficácia e</p>			<p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento: a duração dos estudos variou de 12 a 96 semanas.</p>	<p>quanto a eventos adversos e taxas de retirada entre etanercepte e ustequinumabe, ustequinumabe e placebo, infliximabe e placebo, infliximabe e MTX, adalimumabe e placebo, adalimumabe e MTX. Os pacientes que receberam CSA foram menos propensos a experimentar um evento adverso do que os pacientes que receberam etretinato, e tiveram menor probabilidade de serem retirados do estudo em comparação com aqueles tomando MTX. Os eventos adversos ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam MTX versus placebo em um estudo. As taxas de eventos adversos e retiradas não diferiram entre ésteres de ácido fumárico e MTX. As retiradas ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam acitretina versus etanercepte. O número total de eventos adversos ou números de pacientes com pelo menos um evento</p>	<p>os tratamentos convencionais.</p> <p>- Ensaio comparativos indicam a superioridade do adalimumabe e infliximabe sobre metotrexato (MTX), a superioridade do ustequinumabe sobre etanercepte, a superioridade não significativa da ciclosporina sobre o MTX e a eficácia dose-dependente de etanercepte e ustequinumabe.</p> <p>- O ácido fumárico é tão eficaz quanto o MTX.</p> <p>- A segurança dos tratamentos não pôde ser combinada devido à falta de padronização nos relatos dos estudos.</p>	<p>evidências relevantes podem ter sido perdidas.</p>
--	--	--	--	--	---	---	---



	<p>tolerabilidade comparativa de tratamentos sistêmicos convencionais e biológicos para a psoríase em placas de moderada a severa por meio de uma meta-análise direta e indireta.</p>				<p>adverso usando alefacepte não foi relatado. As taxas de retiradas tendem a ser mais baixas nos pacientes que receberam alefacepte do que nos controles.</p>		
<p><i>Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response, 2015.</i></p>	<p>- Metanálise</p> <p>- Período da busca: não relatado.</p> <p>- Bases consultadas: foi realizada uma revisão sistemática da literatura.</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: todos os estudos tiveram critérios de inclusão definidos de acordo com PASI e/ou percentual da área de superfície corporal (BSA) afetada. Esses critérios variaram desde exigir que os pacientes tenham pelo menos 5% de BSA afetado até exigir que os pacientes tenham tanto BSA > 10% quanto PASI > 12. A</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 15 ECRs de alta qualidade, sendo que 14 foram controlados por placebo e um comparou diretamente o ustequinumabe com etanercepte.</p> <p>- Número de participantes: 7388.</p>	<p>- Pessoas com psoríase de moderada a severa.</p>	<p>- Intervenção: adalimumabe (40 mg), etanercepte (25 a 50 mg), infliximabe 5 mg/Kg, ustequinumabe (45 a 90 mg).</p> <p>- Controle: placebo.</p> <p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento: o período de acompanhamento variou de 10 a 16 semanas.</p>	<p>- Eficácia: PASI 50, PASI 75 E PASI 90.</p> <p>- Segurança: não foram relatados efeitos adversos.</p>	<p>- Todas as terapias biológicas foram significativamente mais efetivas do que o placebo.</p> <p>- O PASI 75 para os grupos placebo variou entre 1,8 a 18,9%. A probabilidade de alcançar uma resposta PASI 75 foi de 80,5% (95% de intervalo de credibilidade 74,8-85; 7) com infliximabe 5 mg/kg, 72,5% (95% IC 66,1-78,3) com ustequinumabe 90 mg; 67,5% (IC 95% 60,7-73,9) com ustequinumabe 45 mg; 66,2% (IC 95% 57,3-73,3) com adalimumabe 40 mg; 51,9% (IC 95% 45,7-58,4) com etanercepte 50 mg e 38% (IC 95% 31,6-45,1) com etanercepte 25 mg.</p> <p>- Infliximabe apresentou a resposta PASI 75 mais alta. O adalimumabe e ambas as</p>	<p>- Embora as metanálises em rede sintetizem dados de ECRs, as comparações entre os produtos biológicos concorrentes baseiam-se principalmente em evidências indiretas. Assim, as metanálises em rede podem ser tendenciosas devido às diferenças de avaliação nas populações de pacientes.</p>



	<p>maioria dos ensaios exigiu que os pacientes tivessem recebido (ou tenham sido elegíveis para receber) previamente tratamento sistêmico ou fototerapia, embora o tipo e a frequência desses tratamentos prévios tenha variado entre os estudos.</p> <p>Os estudos deveriam ser de fase II ou III, duplos-cegos, realizados na América do Norte e/ou Europa e ter relatado a porcentagem de pacientes que alcançaram uma redução de 75% PASI medida entre as semanas 8 e 16. Os braços dos estudos foram obrigados a usar uma dose aprovada pela US Food and Drug Administration (FDA) ou European Medicines Agency (EMA). A qualidade de cada estudo foi avaliada usando a escala de Jadad.</p> <p>- Objetivo: revisar a eficácia comparativa</p>					<p>doses de ustequinumabe apresentaram respostas superiores de PASI 75 do que ambas as doses de etanercepte. Não houve diferenças significativas entre adalimumabe e ustequinumabe 45 mg (RR 0,98, IC 95% 0,83-1,13), adalimumabe e ustequinumabe 90 mg (RR 0,91, IC 95% 0,78-1,04) e ambas as doses de ustequinumabe (RR 0,93, IC 95% 0,85-1,01).</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--



	a curto prazo de tratamentos biológicos aprovados para a psoríase moderada a grave através de um metanálise em rede que inclui ajuste para taxas de resposta de braço de referência, de acordo com as recomendações publicadas feitas pelo DSU de NICE.						
<i>Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2016.</i>	<p>- Metanálise e revisão sistemática</p> <p>- Período da busca: até 29 de setembro de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Medline, Embase e base de dados Cochrane.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos publicados, incluindo ECR, revisões sistemáticas ou estudos de coortes prospectivas, foram considerados para inclusão se a intervenção consistisse em um ou mais dos seguintes tratamentos:</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 33 estudos, sendo uma coorte e os demais ECRs.</p> <p>- Número de participantes: 18352 (13359 participantes dos ECRs e 4993 da coorte).</p>	<p>- Todas as pessoas com psoríase que estavam sendo tratadas primariamente para a doença da pele. Crianças (até 12 anos) e jovens (12 a 18 anos), pessoas com diferentes fenótipos de psoríase, e as pessoas que receberam um segundo biológico foram consideradas em diferentes estratos se os dados estivessem disponíveis.</p>	<p>- Intervenção: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustekinumabe, secukinumabe.</p> <p>- Controle: placebo, terapia não-biológica ou outra terapia biológica.</p> <p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento: a maioria dos ECRs limitou o período controlado com placebo para 3 meses de duração. O período médio de</p>	<p>- Eficácia: ocorrência de episódio de infecção séria em pontos de tempo relatados no final do período controlado por placebo ou outro comparador. A maioria dos ECRs realizou comparações entre as semanas 12 a 16, mas também foram analisados os dados entre as semanas 20 a 30 (4 estudos) e ao marco de um ano.</p> <p>- Segurança: nos ECRs, nenhuma das terapias biológicas mostrou risco significativamente maior de infecção grave em comparação com placebo. Na coorte, o adalimumabe teve um</p>	<p>- Em adultos, dados de ECRs de baixa a muito baixa qualidade não mostraram diferença significativa entre qualquer terapia biológica e placebo nas semanas 12 e 16 (OR de Peto agregado global= 0,71, IC 95% 0,36-1,41) e semanas 20 e 30 (OR=2,27, IC 95% 0,45-11,49).</p> <p>- Nenhuma diferença significativa foi encontrada em qualquer uma das outras comparações com base em dados de ECRs com pouco poder.</p> <p>- Dados prospectivos de estudo de coorte de baixa qualidade sugerem que apenas adalimumabe (HR ajustada= 2,52, IC 95%</p>	<p>- Os resultados dos ECRs devem ser interpretados com cautela, dadas as limitações como falta de dados de longo prazo, diferenças entre as características da população em estudo comparadas com a população-alvo de pacientes em cenários do mundo real e o relato de desfechos poucos claros quanto a infecções graves.</p> <p>- Outras limitações incluem uma baixa taxa de eventos, a falta de dados informando o risco</p>



	<p>adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe e secuquinumabe. O braço de comparação poderia consistir de qualquer uma das terapias biológicas listadas, placebo ou intervenções sistêmicas não-biológicas. Somente os estudos prospectivos foram considerados. Para estudos observacionais, apenas estudos que apresentaram estimativas ajustadas foram elegíveis.</p> <p>- Objetivo: rever ECRs e estudos prospectivos de coorte para avaliar o risco de infecção grave envolvendo as terapias biológicas atualmente licenciadas para o tratamento de psoríase, tanto em relação a placebo, terapias sistêmicas não biológicas e, quando possível, comparados uns com os outros, com base</p>			<p>acompanhamento na coorte foi entre 1 e 2 anos.</p>	<p>risco significativamente maior de infecção grave (2,5 vezes o risco relacionado aos retinoides e/ou fototerapia).</p>	<p>1.47-4.32) foi associado a um risco significativamente maior de infecção grave em comparação com retinoides e/ou fototerapia em adultos.</p> <p>- Nenhuma associação entre terapias biológicas e infecções graves em pacientes elegíveis para os ECRs foi detectada.</p>	<p>de infecção grave do infliximabe e a falta de dados comparativos, quer entre terapias biológicas quanto entre terapias sistêmicas tradicionais.</p>
--	--	--	--	---	--	---	--



	nos dados atualmente disponíveis.						
<i>Safety of conventional systemic therapies for psoriasis on reproductive potential and outcomes, 2015.</i>	<p>- Artigo de revisão</p> <p>- Período da busca: não relatado.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE e The Cochrane Library.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos obtidos através da pesquisa com os termos (metotrexato OU ciclosporina OU acitretina OU fumarerm OU ésteres de ácido fumárico) E (gravidez ou lactação OU malformação congênita OU fertilidade masculina OU teratogenicidade masculina).</p> <p>- Objetivo: revisar a evidência do impacto das terapias sistêmicas comumente usadas para tratamento de psoríase quanto aos desfechos relacionados com gravidez, lactação,</p>	<p>- Número de estudos incluídos: não relatado. Foram incluídos estudos de casos, coortes, estudos com modelos animais e relatos de caso.</p> <p>- Número de participantes: não relatado.</p>	<p>- Mulheres gestantes ou lactantes, homens em idade fértil.</p>	<p>- Intervenção: ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato, acitretina.</p> <p>- Controle: não relatado.</p> <p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento: não relatado.</p>	<p>- Eficácia: perfil de segurança.</p> <p>- Segurança Ciclosporina: parto prematuro; aumento da prevalência de LBW; retardo do crescimento intrauterino; disfunção renal, hipertensão e pré-eclâmpsia pós-transplante hepático. Vários casos relataram que os bebês expostos à ciclosporina através do leite materno apresentaram níveis séricos de ciclosporina abaixo do limite de detecção e nenhum efeito adverso foi relatado. A ciclosporina pode diminuir a fertilidade masculina, em particular nas doses equivalentes ou superiores a 4 mg/Kg. Ésteres de ácido fumárico: não há revisões sistemáticas publicadas quanto aos desfechos relacionados a gravidez em humanos. Não há literatura publicada sobre o uso durante a amamentação nem dados sobre a</p>	<p>- A prática atual favorece a ciclosporina quando há falha do tratamento tópico e UVB para a psoríase para as mulheres em idade fértil e na gravidez.</p> <p>- Os efeitos das terapias sistêmicas na amamentação não são claros. A evidência sugere nenhum efeito adverso de qualquer das terapias sistêmicas na criança por meio da lactação, mas dada a relação risco-benefício da amamentação durante a terapia sistêmica, as mães devem ser aconselhadas a evitar a amamentação.</p> <p>- Em termos de efeitos sobre a fertilidade masculina e a teratogenicidade paterna, não há boas evidências para favorecer um tratamento em relação a outro. A recomendação de cessação de metotrexato três meses antes da concepção parece segura, mas é baseada no prazo de espermatogênese em vez de evidência. Não há sugestão de que nenhum dos tratamentos seja</p>	<p>- As preocupações éticas impedem ensaios clínicos randomizados durante a gravidez, e a maioria das evidências vêm de modelos animais, séries de casos, relatos de eventos adversos e registros de segurança.</p> <p>- A maioria dos dados e conhecimentos que envolvem o uso da ciclosporina na gravidez é oriunda da literatura de transplante.</p>



	fertilidade masculina e mutagenicidade.				<p>transferência dos EAFs ou de seus metabólitos para o leite. Não há dados publicados sobre a segurança de EAFs e os efeitos sobre a fertilidade masculina a teratogenicidade paterna; seu uso, portanto, não é recomendado para homens planejando uma concepção.</p> <p>Metotrexato: teratogenicidade e abortos espontâneos. Foi proposto que a exposição ao metotrexato, em doses de 10 mg por semana, nas semanas 6-8 após a concepção pode induzir malformações congênitas. Já foram descritas abnormalidades do sistema nervoso central, esquelético e cardíaco. Os efeitos na amamentação não são claros. A orientação atual é evitar a amamentação durante o uso de metotrexato devido à falta de evidência quanto aos efeitos sobre o bebê. Em relatos de casos de pacientes utilizando doses não-oncológicas de metotrexato, alguns</p>	teratogênico pela exposição paterna.	
--	---	--	--	--	--	--------------------------------------	--



					<p>não indicam qualquer comprometimento da qualidade do sêmen, enquanto outros têm esterilidade reversível documentada. Nos casos envolvendo alta dose metotrexato, por exemplo, no tratamento do osteossarcoma, baixa contagem de espermatozoides, baixos volumes testiculares ou azoospermia foram encontrados, embora essas descobertas tenham sido confundidas pela quimioterapia concomitante. Em 42 gravdezes concebidas por 40 pais tratados com 7,5 mg a 30 mg por semana de metotrexato, as taxas de desfechos adversos envolvendo gestação foram semelhantes à população em geral. Em vista da falta de evidências e do potencial de mutagenicidade do metotrexato, a orientação atual sugere parar metotrexato por três meses, o prazo para um ciclo de espermatogênese, antes de tentar a concepção.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--



					<p>Acitretina: dismorfias craniofaciais, malformações do quadril, meningomielocele, meningoencefalocele, sinostose múltipla e anormalidades dos membros. A acitretina é altamente teratogênica quando tomada em qualquer dose, antes e durante a gravidez. Há poucas evidências sobre a segurança da acitretina durante a amamentação e, portanto, deve ser contraindicado. Em 28 homens tratados com 30-50 mg/dia de acitretina, não houve alterações nos parâmetros ou na morfologia dos espermatozoides. Com base em evidências conhecidas atuais, é segura para homens desejando conceber.</p>		
<p><i>A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab,</i></p>	<p>- Revisão sistemática e metanálise.</p> <p>- Período da busca: até 15 de julho de 2017.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Embase, Wiley Cochrane Library, CENTRAL,</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 24 ECRs (6 ECRs c/ ustekinumab, 4 c/ secukinumab, 3 c/ ixekizumab, 5 c/ brodalumab, 3 c/ guselkumab e 3 c/ tildrakizumab).</p> <p>- Número de</p>	<p>- Pacientes >18 anos com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>- Intervenção: ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab e tildrakizumab.</p> <p>- Controle: placebo.</p>	<p>- Primários: número de pacientes que obtiveram 75% de melhora no PASI-75 e PGA ou IGA de 0 ou 1 na escala de 5 pontos por 12–16 semanas.</p> <p>- Secundários: PASI-90 e parâmetros de segurança [número de</p>	<p>- Ustekinumab: RR comparado a placebo p/ atingir PASI-75 foi de 13.75 (IC95% 8.49–22.28, p<.00001) na dose de 45mg e 20.20 (IC95% 13.82–29.54, p<.00001) na dose de 90mg. Para PGA/IGA 0/1, o RR comparado a placebo foi de 9.81 (IC95% 5.70–16.89, p<.00001) na dose de</p>	<p>- Nenhuma conclusão além de 16 semanas pôde ser feita em relação à eficácia e segurança dos agentes do estudo nessa análise.</p> <p>- A análise não comparou</p>



<p><i>guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis, 2018.</i></p>	<p>Elsevier Scopus, Thomson Reuters Web of Science Conference Proceedings Citation Index–Science (WOS CPCI-S), ClinicalTrials.gov, e WHO ICTRP. <i>Gray literature</i> também foi avaliada à procura de estudos que preenchessem os critérios.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs controlados por placebo de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave tratados com agentes biológicos direcionados para IL-12/23, IL-17 e IL-23 em comparação com placebo, com resultados relatados em 12–16 semanas.</p> <p>- Objetivo: analisar a eficácia e segurança da interleucina (IL) - 12 / 23, IL-17 e inibidores seletivos de IL-23 na psoríase em placa moderada a grave.</p>	<p>participantes: -</p>		<p>- Tempo de estudo: 12 - 16 semanas.</p>	<p>pacientes com pelo menos um evento adverso (EA), número de pacientes com pelo menos um evento adverso grave (SAE) e número de abandonos do tto como resultado de EA] relatado em 12-16 semanas.</p>	<p>45mg e 14.55 (IC95% 10.42–20.31, $p < .00001$) na dose 90mg. Para PASI-90, o RR foi de 25.98 (IC95% 15.91–42.42, $p < .00001$) na dose 45 mg e 27.04 (IC95% 12.65–57.84, $p < .00001$) na dose 90 mg. Não houve diferenças no abandono do tto devido à toxicidade em ambas as doses em comparação com o placebo. Eventos adversos graves não foram significativos em ambos os grupos de tratamento em comparação com placebo. Para 45 mg, o número de EAs foi ligeiramente superior ao placebo, com RR de 1.12 (IC 95% 1.03-1.21, $p = 0.10$), mas não houve diferença na incidência de EAs entre 90mg e placebo (RR 1.02, IC 95% 0,93–1,12, $p = 0,63$).</p> <p>- Sucukinumab: RR comparado a placebo p/ atingir PASI-75 foi de 15.36 (IC95% 10.76–21.94, $p < .00001$) na dose 150 mg e 17.65 (IC95% 12.38–25.17, $p < .00001$) na dose 300mg. Para PGA/IGA 0/1, o RR comparado a placebo foi de 20.91 (IC95% 12.82–34.13, $p < .00001$) na dose 150 mg e 26.13 (IC95% 16.05–42.53, $p < .00001$) na dose 300 mg. Para PASI-90, o</p>	<p>diretamente IL-12/23, IL-17 e inibidores seletivos de IL-23 c/ inibidores de TNFa, apesar de que alguns estudos incluíram um braço inibidor de TNFa. Além disso, a resposta a IL-12/23, IL-17 e inibidores seletivos de IL-23 após a falha de um inibidor de TNFa não estava disponível para análise.</p> <p>- Os custos dos medicamentos não foram avaliados.</p> <p>- Resultados na artrite psoriática não foram incluídos na análise.</p>
--	---	--------------------------------	--	---	--	--	---



						<p>RR foi de 30.78 (IC95% 15.98–59.27, $p < .00001$) na dose 50 mg e 41.50 (IC95% 21.61–79.69, $p < .00001$) na dose 300mg. Não houve diferenças no abandono de tto devido à toxicidade em ambas as doses em comparação com o placebo. Eventos adversos graves também não foram significativos em ambos os grupos em comparação com placebo. O número de EAs foi ligeiramente maior nas doses 150mg e 300mg comparado ao placebo, com RR de 1,21 (IC95% 1,10–1,34, $p < 0,0001$) e 1,15 (IC95% 1,04–1,27, $p = .006$), respectivamente.</p> <p>- Ixekizumab: RR p/ atingir PASI-75 foi de 18.22 (IC95% 10.63–31.23, $p < .00001$) na dose 80 mg a cada 4 semanas e 19.83 (IC95% 11.07–35.52, $p < .00001$) na dose 80mg a cada 2 semanas. Para PGA/IGA 0/1, o RR foi de 18.82 (IC95% 10.36–34.16, $p < .00001$) na dose 80mg a cada 4 semanas e 20.41 (9IC5% 11.01–37.81, $p < .00001$) na dose 80 mg a cada 2 semanas. Para PASI-90, o RR foi de 53.58 (IC95% 14.02–204.69, $p < .00001$) p/ dose a cada 4 semanas e 63.78 (IC95%</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--



						<p>15.21–267.49, $p < .00001$) p/ dose a cada 2 semanas. O número abandono de tto devido à toxicidade foi ligeiramente maior em ambos os grupos de tto em comparação com placebo, com RR de 2,35 (IC 95% 1,19-4,64, $p=0,01$) e 2,41 (IC 95% 1,22–1,4,74, $p=0,01$) para doses de 4 e 2 semanas, respectivamente.</p> <p>- Brodalumab: RR p/ atingir PASI-75 foi de 11.55 (IC95% 7.77–17.18, $p<.00001$) na dose 140mg e 14.79 (IC95% 9.86–22.16, $p<.00001$) na dose 210mg. Para PGA/IGA 0/1, o RR foi de 16.59 (IC95% 11.72–23.49, $p<.00001$) na dose 140mg e 21.93 (IC95% 15.52–31.01, $p < .00001$) na dose 210 mg. Para PASI-90, o RR foi de 23.11 (IC95% 14.69–36.36, $p<.00001$) na dose 140mg e 32.21 (IC95% 20.51–50.59, $p<.00001$) na dose 210mg . Não houve diferenças no abandono devido a EAs em qualquer dose de tratamento em comparação com placebo. Eventos adversos sérios não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento e placebo. O número de EAs foi ligeiramente maior com</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--



						<p>brodalumab 140 mg e 210 mg em comparação com placebo, com RR de 1,12 (IC 95% 1,03-1,21, p=0,005) e 1,17 (IC 95% 1,07-1,27, p=0 .0005), respectivamente.</p> <p>- Tildrakizumab: RR p/ atingir PASI-75 foi de 11.02 (IC95% 7.17–16.93, p < .00001) na dose 100 mg e 11.45 (IC95% 7.45–17.58, p<.00001) na dose 200mg. Para PGA/IGA 0/1, o RR foi de 10.03 (IC95% 6.45–15.59, p < .00001) na dose 100 mg e 10.97 (IC95% 6.44–18.69, p < .00001) na dose 200 mg. Para PASI-90, o RR foi de 17.27 (IC95% 8.24–36.19, p < .00001) na dose 100 mg e 17.97 (IC95% 8.58–37.64, p < .00001) na dose 200 mg. Não houve diferenças no abandono devido à toxicidade para o tildrakizumab 100mg e 200mg comparado ao placebo. Eventos adversos graves e número de eventos adversos totais não foram significativos em ambos os grupos em comparação com placebo.</p> <p>- Guselkumab: RR p/ atingir PASI-75 foi de 12.40 (IC95% 8.87–17.34, p <</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--



						.00001). Para PGA/IGA 0/1, o RR foi de 10.84 (IC95% 7.91–14.85, p < .00001). Para PASI-90, o RR foi de 27.19 (IC95% 15.53–47.61, p < .00001).	
<p><i>Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, 2017.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e metanálise.</p> <p>- Período da busca: até 31 de março de 2016.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Library, MEDLINE e Embase, U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency, companhias farmacêuticas, plataformas de pesquisa online, registros de estudos online e referências dos estudos incluídos.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs relatando eventos adversos em adultos com psoríase em placas que receberam pelo menos uma dose de terapia biológica licenciada, terapia sistêmica convencional ou placebo.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 38 ECRs.</p> <p>- Número de participantes: 18024.</p>	<p>- Pacientes com psoríase em placas, com a porcentagem de pacientes do sexo masculino variando de 53% a 90%, a porcentagem com artrite psoriática de 3% a 37%, média de faixa etária 39, 2–55, 7 anos, duração média da psoríase 11, 9–21, 5 anos, faixa média do PASI 11, 5–30, 3.</p>	<p>- Comparações: adalimumabe; etanercept; ixekizumab; infliximab; secukinumab; ustekinumab; metotrexato; placebo.</p> <p>- Tempo de estudo: 10 - 30 semanas.</p>	<p>- Primários: eventos adversos cardiovasculares maiores: IAM, acidente cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico) ou morte cardiovascular.</p>	<p>- Nenhum EA cardiovascular maior foi observado em 29 estudos, enquanto que 9 ECRs relataram que 10 pacientes experimentaram algum evento.</p> <p>- Não houve diferença significativa no risco de eventos associados ao uso de terapias biológicas em geral (OR 1, 45, IC 95% 0, 34–6, 24, p=0.62, I²=8%); inibidores do fator de necrose tumoral-a (adalimumab, etanercept e infliximab) (OR 0, 67, IC 95% 0, 10–4, 63, p=0.69)); agentes anti-IL-17A (secukinumab e ixekizumab) (OR 1, 00, IC 95% 0, 09–11, 09, p=1.0) ou ustekinumab (OR 4 48, IC 95% 0, 24–84, 77, p=0.32).</p> <p>- Comparando ustekinumab 45 mg vs. 90 mg e secukinumab 150 mg vs. 300 mg, as ORs sugerem que não houve diferenças significativas no risco de eventos (OR 1, 00, IC 95% 0, 06–16, 03, P = 1, 00 em 4</p>	<p>- O objetivo principal dos estudos incluídos era examinar a eficácia e apenas 10 deles forneceram uma definição de evento adverso cardiovascular maior e estabeleceram um comitê para julgar casos suspeitos.</p> <p>- A maioria dos estudos tem um tamanho de amostra relativamente pequeno e uma curta duração da fase de tratamento.</p> <p>- A maioria dos estudos incluídos são ensaios de fase 3, que tendem a incluir pacientes com menos comorbidades do que os observados na prática clínica de rotina e também excluem pacientes idosos, que estão</p>



	<p>- Objetivo: avaliar o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores em pacientes adultos com psoríase em placas que são expostos a terapias biológicas.</p>					estudos com ustekinumabe e OR 0,13, IC 95% 0,01–1,30, P = 0,08 em 5 estudos c/ secukinumab).	em risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares.
<p><i>Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, 2017.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e metanálise em rede.</p> <p>- Período da busca: não especificado.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, PubMed, Embase e Cochrane.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs de tto biológicos licenciados p/ psoríase de pele comparando biológicos com outros biológicos, com metotrexato ou com placebo.</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e tolerabilidade de terapias biológicas licenciadas para psoríase de pele - adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab,</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 41 ECRs.</p> <p>- Número de participantes: 20561.</p>	<p>- Pacientes com psoríase em placa moderada a grave.</p> <p>- 29 dos 41 (71%) dos estudos incluíram pacientes com PASI \geq 12; 7 de 41 (17%) com PASI \geq 10; e 5 de 41 (12%) com doença "moderada a grave".</p> <p>- Todos os estudos incluíram pacientes com uso prévio de terapia sistêmica convencional. Apenas 12 de 41 (29%) estudos excluíram pacientes com uso prévio de terapia biológica.</p>	<p>- Comparações: a maioria dos estudos (38/41 [93%]) tinha dois braços, e o restante três. Foram feitas comparações controladas por placebo p/ todos os tratamentos e desfechos. As comparações ativas diretas entre os biológicos foram limitadas a ixekizumab, ustekinumab ou secukinumab vs. etanercept e ustekinumab vs. secukinumab. Houve também comparações diretas entre metotrexato e adalimumabe ou infliximabe.</p> <p>- Tempo de estudo: até 16 semanas.</p>	<p>- Eficácia: <i>Clear/nearly clear</i> (atividade residual mínima/PASI > 90/0 ou 1 no PGA) e mudança no índice de qualidade de vida dermatológico (DLQI).</p> <p>- Tolerabilidade: abandono devido a efeito adverso.</p>	<p>- Todas as terapias biológicas e o metotrexato tiveram maior probabilidade de <i>clear/nearly clear</i>, PASI 75 e mudança no DLQI comparados com placebo em 12-16 semanas. Em termos de <i>clear/nearly clear</i> e PASI 75, ixekizumab teve melhores resultados (SUCRA 99.4) e placebo piores (SUCRA 0.0). Secukinumab foi melhor (SUCRA 84.3) e placebo pior (SUCRA 0.1) em termos de mudança no DLQI. Em termos absolutos, houve uma diferença de 112 pessoas a mais (IC95% 21,231), a cada mil, atingindo <i>clear/nearly clear</i> c/ ixekizumab comparado com secukinumab, ou 259 (IC95% 155,341) pessoas a mais, a cada mil, com ixekizumab comparado com ustekinumab. Ou seja, NNT de 4 (IC95% 3,7) para a comparação ixekizumab-ustekinumab.</p>	<p>- Falta de dados a longo prazo, limitando a análise a resultados de curto prazo; os resultados em 3-4 meses representam um período de tempo relativamente curto.</p> <p>- A generalização é limitada às populações incluídas nos ECRs. Estas populações podem ser significativamente diferentes dos pacientes tratados na prática clínica cotidiana.</p> <p>- Pode haver efeitos importantes dependentes da dose na eficácia e segurança, o que não foi analisado.</p> <p>- O risco de viés</p>



	ustekinumab e ixekizumab - comparados entre si e também com metotrexato ou placebo.					<p>- Houve significativamente maior chance de abandono devido a EAs c/ infliximab ou ixekizumab comparado com placebo. Comparado com etanercept, infliximab foi associado a maior chance de abandono devido a EAs. Ixekizumab foi associado com maiores chances de abandono comparado com adalimumab, ustekinumab, e secukinumab. Ustekinumab teve melhores resultados (SUCRA 82.3) e infliximab piores (SUCRA 3.5).</p> <p>- Três grupos de tratamentos foram identificados com relação à eficácia avaliada por clear/nearly clear e mudança no DLQI em conjunto. Adalimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab, e ustekinumab tiveram resultados similares em relação a esses parâmetros. Etanercept e metotrexato formaram um grupo separado que teve menos eficácia em se tratando desses 2 desfechos. Placebo formou um grupo próprio, c/ baixa eficácia. Três grupos de tratamentos foram identificados considerando-se eficácia</p>	<p>entre os estudos variou de baixo a alto.</p> <p>- Foram encontradas algumas inconsistências.</p>
--	---	--	--	--	--	--	---



						<p>(clear/near clear) e tolerabilidade (abandono devido a EAs) conjuntamente. Adalimumab, secukinumab, e ustekinumab formaram um grupo, c/ alta eficácia e tolerabilidade. Infliximab e ixekizumab formaram outro grupo, caracterizado por alta eficácia com pouca tolerabilidade. Etanercept, metotrexato e placebo formaram outro grupo, c/ pouca eficácia e moderada tolerabilidade. Os mesmos grupos foram identificados ao se comparar mudança no DLQI e abandono devido a EAs.</p> <p>- Foi feita análise de subgrupo com estudos comparando apenas doses licenciadas de biológicos. Os rankings relativos foram os mesmos da análise principal para os resultados de eficácia. P/ os resultados de abandono, etanercept foi melhor (SUCRA 77.8) e metotrexato pior (SUCRA 6.7).</p>	
<p><i>Efficacy of Systemic Treatments of Psoriasis on Pruritus: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis, 2018.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e metanálise.</p> <p>- Período da busca: Janeiro de 1990 a Setembro de 2016.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 35 na revisão, 13 na metanálise.</p> <p>- Número de</p>	<p>- Pacientes com psoríase crônica moderada a grave (com envolvimento de > 10-15% da área total da superfície corporal e PASI mínimo de 10-13,</p>	<p>- Intervenção: fototerapia UVB, inibidores da calcineurina (ciclosporina e voclosporina), biológicos (efaluzimab, eta-</p>	<p>- Medida da coceira por meio de escores de prurido - Itch VAS (0-10), Itch NRS (0-10) e ISS (0-10).</p>	<p>- Anti-IL-17, inibidores JAK, adalimumab e apremilast mostraram ser efetivos na redução da prurido decorrente da psoríase com magnitudes de</p>	<p>- Não foram incluídos na metanálise todos os estudos incluídos na revisão sistemática porque nem todos nem todos mediram as alterações nos</p>



	<p>- Bases consultadas: PubMed e Trip Database.</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: não especificados.</p> <p>- Objetivo: avaliar o efeito dos tratamentos sistêmicos de psoríase na coceira psoriática.</p>	<p>participantes: -</p>	<p>dependendo dos estudos) e um incluiu apenas psoríase grave (PASI > 18). No entanto, a intensidade do prurido no início do estudo foi variável entre os estudos. Em geral, o prurido foi medido no início entre 5 e 7/10.</p>	<p>nercept, infliximab, adalimumab, secukinumab, ixekizumab, e brodalumab) e pequenas moléculas (apremilast, tofacitinib, e baricitinib).</p> <p>- Tempo de estudo: 12 semanas.</p>		<p>efeito variáveis.</p> <p>- Metanálise comparando o efeito do fator anti-necrose tumoral alfa vs. placebo (3 estudos): mean difference -3,34 (IC 95% -3,57 a -3,11; I²=42%; p<0,00001).</p> <p>- Metanálise comparando o efeito de anti-IL-17 vs. placebo (4 estudos): mean difference -4,52 (IC95% -4,84 a -4,19; I²=30%; p<0,00001).</p> <p>- Metanálise comparando o efeito de apremilast vs. placebo (3 estudos): mean difference -2,18 (IC95% -2,46 a -1,90; I²=35%; p<0,00001).</p> <p>- Metanálise comparando o efeito de inibidores JAK vs. placebo (3 estudos): mean difference -3,56 (IC95% -3,63 a -3,48; I²=25%; p<0,00001).</p>	<p>escores de prurido desde o início até o final do estudo.</p> <p>- Alguns dos estudos tinham tamanhos amostrais relativamente pequenos.</p> <p>- Vários estudos incluídos na revisão sistemática não eram controlados e, portanto, apresentaram risco de viés.</p>
<p><i>Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review</i></p>	<p>- Revisão sistemática e metanálise.</p> <p>- Período da busca: até 28 de setembro de 2017.</p> <p>- Bases consultadas:</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 25 na revisão, 21 na metanálise.</p> <p>- Número de participantes: 14935 (11100 c/ tto</p>	<p>- Pacientes com diagnóstico de psoríase em placa moderada a grave.</p>	<p>- Intervenções: Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, e Tildrakizumab.</p>	<p>- Eficácia: 75% ou mais e 90% ou mais de melhora na pontuação da área de psoríase e no índice de gravidade (PASI 75 e PASI 90).</p>	<p>- Ixekizumab (160 mg wk0 + 80 mg q2w) teve a maior probabilidade de atingir tanto PASI 75 (RR 21.32, 95% CI 15.48–29.36, P < 0.00001) quanto PASI 90 (RR 59.76, 95% CI 32.41–110.19, P < 0.00001) nos</p>	<p>- A metanálise limitou-se aos desfechos primários.</p> <p>- Uso de pontos diferentes no tempo (12 ou 16 semanas)</p>



<p><i>and meta-analysis of randomized controlled trials, 2018.</i></p>	<p>PubMed, Web of Science, Embase e Cochrane.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs duplo-cegos e controlados por placebo comparando Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, e Tildrakizumab. Foram incluídos somente estudos em língua inglesa.</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e segurança a curto prazo (12-16 semanas) de biológicos com alvos IL-17 e IL-23 no tto de psoríase em placa moderada a grave.</p>	<p>biológico e 3835 c/ placebo).</p>		<p>- Tempo de estudo: 12-16 semanas.</p>	<p>- Segurança: EAs, EAs graves.</p>	<p>pontos de tempo primários, seguido por Ustekinumab e Secukinumab.</p> <p>- Quanto ao perfil de segurança, Tildakizumab (200 mg, q4w) foi o mais seguro (RR 0.88, 95% CI 0.78–0.99, P=0.04), enquanto Ixekizumab (160mg wk0+80mg q2w) mostrou o maior risco p/ 1 ou mais EAs (RR 1.26, 95% CI 1.15–1.38, P < 0.00001). Entretanto, não houve diferença significativa entre os dois biológicos considerando 1 ou mais EAs graves.</p> <p>- Comparando com os biológicos que têm como alvo IL-23, o efeito agregado favoreceu os biológicos que têm como alvo IL-17 em termos de PASI 75 (PASI 75: RR 17.28, 95% CI 14.51–20.58, P < 0.00001) e PASI 90 (RR 37.19, 95% CI 26.91–51.41, P < 0.00001).</p> <p>- A taxa de EAs em geral foi significativamente maior (P < 0.00001) entre os biológicos que têm como alvo IL-17 (RR 1.18, 95% CI 1.12–1.24, P < 0.00001) comparado àqueles que têm como alvo IL-23(RR 0.97,</p>	<p>c/ biológicos diferentes. Outros estudos de longo prazo são necessários para confirmar a eficácia a longo prazo e a segurança desses medicamentos.</p>
--	--	--------------------------------------	--	---	---	--	---



						<p>95% CI 0.91–1.04, P = 0.44), e em relação a 1 ou mais EAs graves, não houve diferença entre os biológicos com alvo em IL-17 ou IL-23.</p> <p>- A metanálise mostra que ixekizumab é o tratamento a curto prazo mais efetivo, mas também é a escolha terapêutica de maior risco entre os biológicos incluídos no estudo, enquanto Tildakizumab se mostrou a melhor alternativa em relação à segurança. Além disso, biológicos que inibem IL-17 se mostraram superiores àqueles que têm como alvo IL-23 em termos de eficácia, mas, ao mesmo tempo, oferecem maior risco.</p>	
<p><i>Anti-TNF agents for paediatric psoriasis (Review)</i>, 2015.</p>	<p>- Revisão sistemática e metanálise.</p> <p>- Período da busca: até julho de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase e LILACS. Também foram checados 13 registros de ensaios clínicos, as</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 1.</p> <p>- Número de participantes: 211.</p>	<p>- Idade média dos pacientes: 13 anos.</p>	<p>- Intervenção: etanercept (dosagem de 0.8 a 50 mg por quilograma de peso corporal).</p> <p>- Controle: placebo.</p> <p>- Tempo de seguimento: 48 semanas.</p>	<p>- Primários: número de participantes alcançando uma melhoria de 75% na área de psoríase e PASI 75 em comparação com a linha de base, melhoria na qualidade de vida (índice de qualidade de vida dermatológico infantil - CDLQI) e efeitos adversos.</p> <p>- Secundários: proporção de pacientes</p>	<p>- Na semana 12, 57% versus 11% que receberam etanercept ou placebo, respectivamente, atingiram o PASI 75 (RR 4,95, IC95% 2,83 a 8,65; evidência de alta qualidade). Redução de risco absoluto e o NNT para obter benefício com etanercept foi de 45% (IC 95% 33,95 a 56,40) e 2 (IC 95% 1,77-2,95), respectivamente. PASI 50: RR 3,26 (IC95% 2,26-4,71, evidência de alta qualidade). PASI 90: RR 4,10 (IC95%</p>	<p>- Alto risco de viés de publicação, já que foi incluído somente um estudo, financiado pela indústria farmacêutica.</p>



	<p>referências dos estudos incluídos e artigos de revisão pertinentes. Foram pesquisados registros de conferências e contatados autores de estudos e fabricantes farmacêuticos relevantes. Bases de dados de EAs da US Food and Drug Administration's e European Medicines Agency também foram pesquisados.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: todos os ECRs relevantes que avaliaram a eficácia e segurança de agentes anti-TNF para o tratamento da psoríase em placas crônicas em pacientes com menos de 18 anos de idade.</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de agentes anti-TNF no tto de psoríase pediátrica.</p>				<p>atingindo PASI 50 e PGA (Physician's Global Assessment).</p>	<p>1,88-8,95, evidência de alta qualidade).</p> <p>- A melhoria da pontuação inicial do CDLQI na semana 12 foi melhor no grupo etanercept do que no grupo placebo (52,3% vs. 17,5%, respectivamente (P = 0,0001)). A análise entre os grupos mostrou magnitude de efeito clinicamente importante (diferença média de 2,30, IC 95% 0,85 a 3,75; evidência de moderada qualidade).</p> <p>- Três eventos adversos sérios foram relatados, mas foram resolvidos sem seqüelas. Mortes ou outros eventos como tumores malignos, infecções oportunistas, tuberculose ou desmielinização não foram relatados.</p> <p>- 13% dos pacientes do grupo placebo e 53% no grupo etanercept tiveram PGA <i>clear or almost clear</i> (RR 3.96, IC95% 2.36 a 6.66; evidência de alta qualidade) na semana 12.</p>	
<p><i>Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network</i></p>	<p>- Revisão sistemática e metanálise em rede.</p> <p>- Período da busca: até dezembro de</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 109.</p> <p>- Número de</p>	<p>- 68% homens.</p> <p>- Média geral de</p>	<p>- Comparações: agentes sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina, ésteres</p>	<p>- Eficácia: PASI 90, PASI 75 e Physician Global Assessment (PGA) 0/1.</p>	<p>- Todas as intervenções (agentes sistêmicos convencionais, pequenas moléculas e tratamentos biológicos) foram mais</p>	<p>- Maioria dos estudos (48/109) com alto risco de viés; 38 com risco</p>



<p><i>meta-analysis (Review)</i>, 2017.</p>	<p>2016.</p> <p>- Bases consultadas: CENTRAL, MEDLINE, Embase, e LILACS. Também foram pesquisados 5 registros de ensaios clínicos e relatórios da FDA e European Medicines Agency. Foram checadas as referências dos estudos incluídos e excluídos, bancos de dados de Cias farmacêuticas e relatórios de eventos de dermatologia.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs de tratamentos sistêmicos e biológicos de adultos com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriática com psoríase moderada a grave acometendo pele, em comparação com placebo ou outro agente ativo.</p> <p>- Objetivo: comparar a eficácia e segurança de agentes sistêmicos convencionais, pequenas moléculas,</p>	<p>participantes: 39 882.</p>	<p>idade 44 anos.</p> <p>- Escore médio geral do PASI no início do estudo de 20 (variando de 9,5 a 39).</p>	<p>de ácido fumárico, metotrexato), pequenas moléculas (apremilast, tofacitinibe, ponesimod), anti-TNF alfa (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe), anti-IL12 / 23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab) e outros biológicos (alefept, itolizumab).</p> <p>- A maioria dos estudos foi controlada por placebo (67%), 23% foram <i>head-to-head</i>, e 10% de vários braços, tanto com comparador ativo quanto placebo.</p> <p>- Tempo de estudo: 12-16 semanas.</p>	<p>- Segurança: EAs graves.</p>	<p>eficazes do que placebo p/ atingir PASI 90. Os biológicos anti-IL17, anti-IL12 / 23, anti-IL23 e anti-TNF alfa foram mais eficazes que as pequenas moléculas e os agentes sistêmicos convencionais. Pequenas moléculas foram associadas a uma maior chance de atingir o PASI 90 em comparação aos agentes sistêmicos convencionais.</p> <p>- A nível de fármaco, em termos de atingir o PASI 90, todos os agentes anti-IL17 e guselkumab foram mais eficazes do que os agentes anti-TNF alfa infliximab, adalimumab e etanercept, mas não certolizumab. O ustekinumab foi superior ao etanercept. Tofacitinibe foi significativamente superior ao metotrexato.</p> <p>- Ixekizumabe, secukinumabe, brodalumabe, guselkumabe, certolizumabe e ustekinumabe superaram outros medicamentos quando comparados ao placebo em termos de atingir o índice PASI 90: o mais eficaz foi o ixekizumabe (RR 32,45, IC95% 23,61 para</p>	<p>incerto.</p> <p>- Evidências limitadas à terapia de indução (12-16 sem), não fornecendo evidências suficientes para criar um perfil de risco confiável dos tratamentos.</p> <p>- Poucos estudos encontrados p/ algumas das intervenções.</p> <p>- A generalização fica limitada às populações incluídas nos estudos. Estas populações podem ser diferentes dos pacientes tratados na prática clínica.</p>
---	---	--------------------------------------	---	--	--	--	--



	<p>anti-TNF alfa, anti-IL12 / 23, anti-IL17, anti-IL23 e outros biológicos no tto de pacientes com psoríase moderada a grave, apresentando esses tratamentos de acordo com a sua eficácia e segurança.</p>					<p>44,60; SUCRA = 94,3; evidência de alta certeza), seguido por secukinumab (RR 26,55, IC 95% 20,32 a 34,69; SUCRA = 86,5; evidência de alta certeza), brodalumab (RR 25,45, IC95% 18,74 a 34,57; SUCRA = 84,3; evidência de certeza moderada), guselkumabe (RR 21,03, IC95% 14,56 a 30,38; SUCRA = 77; evidência moderada-segura), certolizumabe (RR 24,58; IC 95% 3,46 a 174,73; SUCRA = 75.7, evidência de certeza moderada), e ustecinumab (RR 19.91, IC 95% 15.11 a 26.23; SUCRA = 72.6; evidência de alta certeza).</p> <p>-Não houve diferença significativa entre todas as intervenções e placebo em relação ao risco de EAs graves: o ranking relativo sugeriu que metotrexato estava associado ao melhor perfil de segurança em relação a todos os EAs graves (RR 0,23; IC95%) 0,05 a 0,99; SUCRA = 90,7; evidência de certeza moderada), seguido por ciclosporina (RR 0,23, IC 95% 0,01 a 5,10; SUCRA = 78,2; evidência muito baixa certeza), certolizumab (RR 0,49, IC 95% 0,10 a 2,36</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--



						<p>SUCRA = 70,9; evidência de certeza moderada), infliximabe (RR 0,56, IC 95% 0,10 a 3,00; SUCRA = 64,4; evidência de certeza muito baixa), alefacept (RR 0,72, IC 95% 0,34 a 1,55; SUCRA = 62,6; evidência de baixa certeza) e ésteres de ácido fumárico (RR 0,77, IC 95% 0,30 a 1,99; SUCRA = 57,7; evidência de certeza muito baixa). EAs cardíacos maiores, infecções graves ou malignidades foram relatados nos grupos placebo e intervenção.</p> <p>- Considerando tanto a eficácia (PASI 90) quanto a aceitabilidade (EAs graves), os tratamentos mais eficazes também tiveram mais EAs graves em comparação com os outros tratamentos, e o ustecinumab, infliximabe e certolizumabe pareceram ter o melhor equilíbrio entre eficácia e aceitabilidade.</p> <p>- Em relação aos outros resultados de eficácia, PASI 75 e Physician Global Assessment (PGA) 0/1, os resultados foram muito semelhantes aos resultados do PASI 90.</p>	
<i>Short-term efficacy and safety of new</i>	- Revisão sistemática e metanálise em rede.	- Número de estudos incluídos:	- A duração média da doença prévia foi	- Comparações: infliximab,	- Eficácia: PASI 75, PASI 90, número de	- Infliximabe (OR: 118,89; IC95%: 60,91-232,04) e	- Estudo limitado aos efeitos do



<p><i>biologic agents targeting IL-23/Th17 pathway for moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis, 2016.</i></p>	<p>- Período da busca: -</p> <p>- Bases consultadas: -</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos em língua inglesa, randomizados, controlados por placebo ou <i>head-to-head</i> de infliximabe, etanercepte, adalimumabe, ustekinumabe ou secukinumabe como monoterapia para o tratamento da psoríase em placas em pacientes adultos.</p> <p>- Objetivo: avaliar as evidências diretas e indiretas p/ eficácia e segurança a curto-prazo de novos biológicos que têm como alvo IL-23/Th17 em comparação com drogas anti-TNF-α p/ o tto de psoríase em placa moderada a grave.</p>	<p>27.</p> <p>- Número de participantes: 10 629 (6 540 p/ biológicos; 4089 p/ ttos convencionais).</p>	<p>de 18,3 anos (10-23) e a gravidade da doença foi avaliada com uma pontuação PASI basal de 20,2 (15-27) e BSA de 28,1% (20-45). A artrite psoriática foi diagnosticada em 27,3% dos casos (14 a 78%).</p> <p>- Os ensaios incluíram 67% (54-79%) participantes do sexo masculino com uma idade média de 45 anos (35-51).</p>	<p>secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept; placebo.</p> <p>- Tempo de estudo: 10-16 semanas.</p>	<p>pacientes com 5 pontos no IGA ou PGA ou static Physician's Global Assessment (sPGA), número de pacientes com DLQI (Dermatology Life Quality Index).</p> <p>Segurança: número de pacientes com pelo menos um EA, número de pacientes com pelo menos um EA grave (SAE), número de pacientes com pelo menos um EA infeccioso e número de pacientes que abandonaram o tto devido a AE.</p>	<p>secukinumabe (OR: 87,07; IC 95%: 55,01-137,82) são o tratamento de curto prazo mais efetivo, mas são os biológicos com maior probabilidade de produzir qualquer evento adverso (EA) ou EA infeccioso, respectivamente. Ustekinumab, o terceiro mais eficaz (OR: 73,67; IC95%: 46,97-115,56), foi o único agente que não apresentou risco aumentado de eventos adversos quando comparado ao placebo.</p>	<p>tratamento no PASI 75 e PASI 90, objetivos primários dos estudos.</p> <p>- A resposta ao tratamento em curtos períodos de tempo pode não ser representativa dos efeitos a longo prazo e do perfil de efeitos colaterais.</p> <p>- Inconsistências em algumas comparações.</p> <p>- Viés de publicação em alguns estudos.</p> <p>- A metanálise inclui apenas os biológicos licenciados atualmente. Biológicos que estão pendentes de licenciamento não foram incluídos.</p>
--	---	---	--	---	--	--	--



--	--	--	--	--	--	--	--



Apêndice II

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA – DLQI-BRA

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada
------------	------------	--------



8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------