

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



# Clobetasol para o tratamento da psoríase

Outubro de 2012

2012 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, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie) -> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. 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: 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 – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1. A DOENÇA.....	5
2. A TECNOLOGIA.....	7
3. EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	8
4. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	11
5. CONSULTA PÚBLICA .....	11
6. DELIBERAÇÃO FINAL .....	12
7. DECISÃO .....	12
8. REFERÊNCIAS .....	13

## 1. A DOENÇA

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta principalmente a pele, as unhas e ocasionalmente as articulações. Costuma ter um curso recidivante sendo desencadeada pelo frio, fármacos, infecções e estresse e afeta cerca de 2% da população mundial<sup>1,2</sup>. Pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator importante de dificuldade de inserção social – quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica<sup>3,4</sup>. A psoríase tem sido classificada como doença autoimune, embora sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida. O papel de mecanismos imunes é documentado pela presença de linfócitos T ativados e macrófagos e pela boa resposta a terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios também foi observada: citocinas, fator de necrose tumoral  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ , endotelina-1, eicosanóides, entre outros<sup>5</sup>.

Há uma série de comorbidades associadas à psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatóide<sup>6,7,8,9</sup>. Há estudos que relatam aumento de mortalidade por doença cardiovascular em pacientes com psoríase<sup>10,11</sup>. Estes dados indiretos sugerem que a psoríase não está limitada à pele e que por ser uma doença crônica imuno-mediada, o aumento na morbimortalidade associado à doença possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico<sup>12</sup>.

A apresentação clínica caracteriza-se pelo surgimento de placas eritêmato-escamosas, com bordas bem delimitadas e de dimensões variáveis<sup>13</sup>. As lesões localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, no couro cabeludo e região lombossacra, com distribuição simétrica. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido<sup>14</sup>. A psoríase geralmente inicia entre a terceira e quarta décadas de vida<sup>15,4,2</sup>, mas alguns estudos descrevem ocorrência bimodal com picos até os 20 anos e após os 50 anos<sup>16</sup>. A distribuição entre os gêneros é semelhante<sup>15,17</sup>.

As formas clínicas da psoríase são a forma crônica em placas (ou vulgar), em gotas, pustulosa, eritrodérmica, invertida e ungueal<sup>17</sup>.

O padrão de herança da psoríase é poligênica exercendo um importante papel na suscetibilidade ao seu desenvolvimento. 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<sup>18,19</sup>. O PSORS1 no complexo de histocompatibilidade maior (MHC) do cromossomo 6 (6p21) é o único locus de suscetibilidade à psoríase confirmado por estudos independentes<sup>18,20</sup>. Alguns

genes relacionados à psoríase também se associam a outras doenças auto-imunes como artrite reumatóide, colite e diabetes melito<sup>21,22</sup>.

A psoríase tem importante impacto no prejuízo à qualidade de vida dos pacientes. O prejuízo físico e mental desses pacientes é comparável ao experimentado por pacientes portadores de outras doenças crônicas como câncer, artrite, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes melito e depressão<sup>23</sup>. O prejuízo na qualidade de vida pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento (p.ex. palmas e plantas)<sup>24</sup> e o impacto no prejuízo na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos<sup>25</sup>.

O diagnóstico da psoríase é baseado na apresentação clínica, necessitando raramente biópsia de pele para confirmação diagnóstica. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com eczemas, micoses, lúpus cutâneo, líquen plano, micose fungóide, parapsoríase em placas, pitiríase rubra pilar, pitiríase rósea, doença de Bowen e sífilis secundária.

A avaliação da extensão da psoríase e o acompanhamento da resposta terapêutica são realizados através de um instrumento de estimativa subjetiva calculado pelo avaliador chamado *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). A superfície corporal é dividida em quatro regiões: membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça. Para cada uma dessas regiões são avaliados três parâmetros: eritema, infiltração e descamação. A pontuação desses fatores é multiplicada pela extensão da doença em cada região e pela porcentagem de superfície corporal que cada região representa. Ao final os dados são somados e os resultados pontuados de 0 a 72 (grau máximo de doença).

Esse instrumento permite estratificar a psoríase em leve, moderada e grave e tem sido utilizado como desfecho principal de estudos clínicos que avaliam eficácia de tratamentos para psoríase através da comparação dos resultados obtidos antes, durante e após as intervenções<sup>26</sup>. O índice mais frequentemente utilizado para documentar a efetividade de terapias individuais para psoríase extensa é o PASI-75 que representa melhora maior que 75% do escore medido pelo PASI. O PASI é considerado menos sensível em pacientes com acometimento menor que 10% da superfície corporal<sup>27</sup>. É o desfecho clínico mais objetivo para avaliar clinicamente a psoríase e é o desfecho utilizado em praticamente todos os estudos de eficácia, entretanto é pouco utilizado na prática clínica devido à complexidade do cálculo.

Outro método que pode ser utilizado chama-se Avaliação Global pelo Médico (Physician Global Assessment - PGA). Esse método permite de forma mais rápida e prática avaliar resultados terapêuticos e graduar a psoríase a cada consulta e no estado basal<sup>28</sup>. Cada paciente recebe um escore de 0-6 que corresponde à gravidade das lesões: 6- Psoríase grave, 5- Psoríase moderada a grave, 4- Psoríase moderada, 3-

Psoríase leve a moderada, 2- Psoríase leve, 1- Psoríase quase em remissão, 0- Remissão completa.

A prevalência em diferentes populações varia de 0 a 12%, apresentando médias entre 2,1 a 2,8% em populações ocidentais (1, 2) e cerca de 80% dos pacientes afetados podem ser tratados com medicamentos tópicos. As diferenças de prevalência podem estar relacionadas com o curso recidivante da doença, amplo espectro de apresentações clínicas e falta de critérios padronizados de classificação diagnóstica (2). O curso da psoríase é recidivante, e os fatores desencadeantes podem ser de naturezas diversas. O clima quente e a luz solar são fatores de melhora, enquanto o clima frio tem efeito contrário.

## 2. A TECNOLOGIA

**Tipo:** medicamento.

**Nome do princípio ativo:** Clobetasol

**Indicação proposta para incorporação:** no tratamento tópico da psoríase (excluindo a forma disseminada da doença), eczemas recalcitrantes, líquen plano, lúpus eritematoso discóide e outras dermatites que não respondam satisfatoriamente a esteróides menos potentes.

**Posologia/Tempo de tratamento:** Aplicar pequena quantidade na área afetada, de 1 a 2 vezes por dia, até que ocorra a melhora. Quando a lesão for controlada, o tratamento deverá ser interrompido, o que geralmente ocorre em poucos dias nas afecções que respondem mais facilmente. Caso haja necessidade de um período maior de tratamento, o mesmo não deve ser superior a 4 semanas.

**Apresentação:** 0,05% creme bisnaga de 30 g

**Contraindicações:** presença de lesões cutâneas virais, fúngicas ou bacterianas. Uso na face ou proximidades em pacientes com rosácea, dermatite perioral e crianças menores de 12 anos.

**Eventos adversos:** geralmente bem tolerado. Uso prolongado pode levar a atrofia cutânea, como estrias, adelgaçamento da pele e telangiectasias. Alteração na pigmentação e hipertrichose foram relatadas. O uso em grandes superfícies pode levar a absorção sistêmica, com resultante hipercortisolismo, especialmente em crianças. Em raros casos de tratamento tópico da psoríase está descrito surgimento da forma pustulosa como rebote na retirada do corticóide.

Como os demais corticosteróides, o propionato de clobetasol apresenta propriedades antiinflamatória, antipruriginosa, vasoconstritora e imunossupressora. O mecanismo da atividade antiinflamatória dos esteróides tópicos em geral não está esclarecido. Contudo, acredita-se que os corticosteróides atuem induzindo a síntese da lipocortina. A lipocortina é uma proteína inibidora da atividade da fosfolipase, enzima responsável pela liberação do ácido aracdônico da membrana celular. Uma vez liberado, o ácido aracdônico é metabolizado, produzindo mediadores inflamatórios potentes, tais como prostaglandinas e leucotrienos. O propionato de clobetasol é um corticosteróide que apresenta os efeitos farmacológicos sistêmicos, tópicos e metabólicos característicos desta classe de medicamentos, sendo considerado de muito alta potência.

### **3. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA APRESENTADA PELO DEMANDANTE**

**Demandante:** Departamento de Atenção Especializada (DAE/SAS).

#### **Revisão da Literatura**

Na base de dados Medline/Pubmed foram utilizados os termos "Psoriasis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]. Esta busca foi restrita para estudos em humanos e do tipo metanálise, resultando em 20 artigos. Os estudos identificados nestas buscas foram avaliados individualmente, tendo sido selecionados aqueles com medicamentos tópicos disponíveis no País e com desfechos clínicos de eficácia e segurança, excluindo desfechos laboratoriais/intermediários. Desses, foram selecionadas 5 meta-análises. As exclusões ocorreram pelos seguintes motivos: um artigo em idioma alemão, dois artigos que tratavam de outras dermatoses que não psoríase e os demais por tratarem de tratamento sistêmico ou fototerapia.

Foi também realizada a mesma busca, porém tendo como limite somente estudos do tipo ensaio clínico randomizado e publicados nos últimos 2 anos, período não compreendido pelas meta-análises selecionadas, resultando em 53 estudos. Desses foram excluídos 46 artigos: 21 por se tratarem de procedimentos, fármacos ou apresentações não disponíveis no Brasil, 14 por compreenderem tratamento sistêmico ou fototerapia, 6 por técnicas ou tratamentos alternativos, 2 por contemplarem doenças outras que não psoríase, 1 por abordar tema não relevante para a análise e 2 por apresentar delineamento confuso e desfechos não objetivos ou histopatológicos, restando então 7 estudos que foram analisados.

A busca na Cochrane Database foi realizada com os termos “Psoriasis” and “Topical Treatment” e originou 3 revisões, 2 foram excluídas por se tratarem de outras formas de psoríase específicas (gutatta e pustulose palmo-plantar). Foi incluída uma revisão da Cochrane Database.

### **Análise dos estudos encontrados**

A maioria dos pacientes com psoríase tem doença limitada (<5% da superfície corporal) e pode ser tratada com fármacos tópicos que oferecem alto padrão de segurança e eficácia nesses casos. Os tratamentos tópicos também podem ser utilizados como adjuvantes da terapia sistêmica e na manutenção do tratamento após redução de dose ou sua suspensão<sup>27</sup>.

O tratamento tópico busca a hidratação da pele acometida com emolientes, queratolíticos, antiproliferativos e antiinflamatórios. Uma revisão sistemática avaliou a metodologia de ensaios clínicos para tratamento de psoríase, incluindo tópicos, de 1977-2000 e concluiu que os estudos são muitos (um total de 249 estudos publicados em 226 artigos), em geral pequenos (média de 40 pacientes), heterogêneos, mal delineados e com curtos períodos de seguimento (média 7 semanas)<sup>29</sup>.

Não há estudos específicos apenas com hidratantes, mas se pode inferir seus efeitos a partir dos resultados dos veículos emolientes (utilizados como placebos) nos estudos de fármacos ativos. Os emolientes são úteis para manutenção após uso de corticóides e redução de recidiva e xerose em pacientes com psoríase leve<sup>30</sup>. Um ensaio clínico recente avaliou uso combinado de um hidratante (lactato de amônio 12%) com corticóide de muito alta potência (halobatasol) diariamente nas primeiras duas semanas (fase de tratamento) e após hidratante diariamente e corticóide apenas nos finais de semana por 14 semanas ou placebo nos finais de semana. A probabilidade de piora na escala de Avaliação Clínica Global ao final do período foi de 100% para o grupo que utilizou apenas hidratante e de 29% para o grupo de utilizou o tratamento combinado até o final. Uma revisão sistemática Cochrane publicada em 2009 avaliou 131 estudos sobre tratamento tópico de psoríase. Desses, 82 eram comparados com placebo, 57 comparações entre fármacos e oito com ambas as comparações.<sup>31</sup> Assim, verifica-se que os hidratantes são auxiliares no tratamento da psoríase, mas os corticóides tópicos são fundamentais.

Os fármacos avaliados nesta revisão sistemática e que estão disponíveis no Brasil são corticóides de muito alta potência (clobetasol 0,05% gel, creme, pomada e xampu), corticóides de alta potência (dipropionato de betametasona 0,64 mg equivalente a 0,5% de betametasona), análogos da vitamina D isolados (calcipotriol) ou associados a corticóides (calcipotriol+betametasona) e coaltar.

Derivados da vitamina D (calcipotriol) são mais efetivos que os emolientes e que coaltar e o regime de aplicação duas vezes ao dia é superior a uma vez apenas<sup>31</sup>. Uma metanálise avaliou o uso da associação corticóide+calcipotriol com uma aplicação diária por quatro semanas em pacientes com psoríase divididos em 3 grupos: grave (PASI≥17), moderada (PASI=5,1-16) e leve (PASI≤5) avaliando o escore PASI antes e depois do tratamento. Foram avaliados 1.534 pacientes oriundos de quatro ensaios clínicos e os resultados de redução do PASI foram 71,6%, 68,9% e 67,2%, respectivamente<sup>32</sup>. O uso da associação calcipotriol/betametasona em pacientes com PASI 9-10 pode obter melhora no PASI de 65-74,4% em 4 semanas, significativamente superior ao calcipotriol isolado. O tratamento foi considerado seguro em seguimentos de até 1 ano: menos de 5% dos pacientes apresentaram efeitos adversos provavelmente vinculados ao uso prolongado do corticóide: foliculite, atrofia cutânea, equimoses e púrpura local<sup>33</sup>.

Os corticóides tópicos de muito alta potência são mais eficazes que os corticóides de alta potência e que os derivados da vitamina D<sup>27</sup>. Quanto aos efeitos adversos os estudos mostraram que os corticóides têm menor probabilidade de causar efeitos adversos locais que derivados da vitamina D e o tratamento com corticóides tem menor risco de ser interrompido devido a efeitos adversos. A associação com corticóide é melhor do que o fármaco isolado, mas não se presta para manutenção já que tem corticóide fixo. Assim indica-se separado, pois se pode usar junto no início do tratamento e depois apenas calcipotriol na manutenção ou corticóide apenas duas vezes por semana.

Em relação a efeitos adversos sistêmicos, não houve diferença entre os fármacos avaliados e placebo, entretanto, esse achado pode ter ocorrido por falha dos estudos em avaliar os efeitos adversos e por curtos períodos de seguimento. Embora as evidências disponíveis tenham mostrado segurança dos corticóides tópicos, os riscos conhecidos do seu uso prolongado não podem ser ignorados: risco de rebote na retirada, de atrofia cutânea e de taquifilaxia<sup>33,31</sup>. Dessa forma recomenda-se que corticóides sejam utilizados por períodos restritos (de 15 a 60 dias dependendo do tipo de pele) e devem ser poupados em áreas de pele mais fina e delicada como face e superfícies flexoras (dobras como pescoço, região inguinal, axilas, região infra-mamária, 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.

O tratamento tópico otimizado permite o controle das formas mais comuns da psoríase com a obtenção de remissão prolongada e pode evitar a progressão da doença a extensões que necessitem do uso de fototerapia e tratamentos sistêmicos, que implicam em maior número de efeitos adversos e custos incomparáveis.

O propionato de clobetasol é um corticosteróide tópico de muito alta potência para o tratamento da psoríase e mostrou resultados superiores aos demais corticóides<sup>31</sup>.

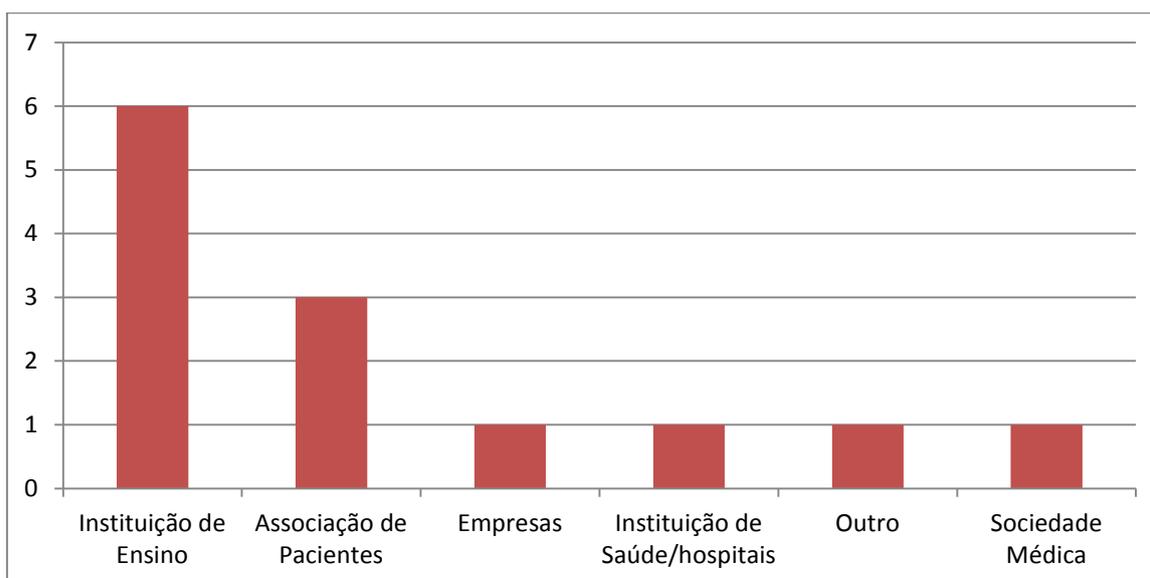
## 4. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 01/06/2012 apreciaram a proposta de incorporação do clobetasol pra o tratamento da psoríase.

Considerando os estudos disponíveis e os fármacos já disponibilizados no SUS (dexametasona 0,1% creme, ácido salicílico 5% pomada, alcatrão 1% pomada e calcipotriol 0,005% pomada), a CONITEC recomenda a incorporação do medicamento clobetasol 0,05% creme conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da Psoríase.

## 5. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 13/06/2012 ao dia 22/06/2012. Foram enviadas 13 contribuições à consulta pública, tendo sido um número maior de contribuições instituições de saúde/hospitais e de associação de pacientes, como se segue:



As contribuições perpassaram os seguintes temas: dificuldade de compra do medicamento por ter um valor elevado; solicitação de incorporação de nova

apresentação: clobetasol/shampoo; preocupação na apresentação proposta de 0,05% creme para incorporação por apresentar maior incidência de efeitos colaterais, incluindo efeito rebote. No entanto, não foram apresentadas evidências científicas que pudessem alterar a recomendação da CONITEC.

## 6. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 6ª reunião ordinária do dia 05/07/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de recomendar a incorporação do medicamento clobetasol 0,05% creme conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da Psoríase.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 07/2012.

## 7. DECISÃO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 33, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento Clobetasol para o tratamento da Psoríase no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento Clobetasol para o tratamento da Psoríase, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico:

[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 193, de 04 de outubro de 2012, pág. 53.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Schaefer, I., S. J. Rustenbach, et al. (2008). "Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany." Dermatology **217**(2): 169-72.
2. Icen, M., C. S. Crowson, et al. (2009). "Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study." J Am Acad Dermatol **60**(3): 394-401.
3. Silva JDT, M. M., Bonamigo RR (2006). "Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase." An Bras Dermatol **81**(2): 143-149
4. Augustin, M., K. Kruger, et al. (2008). "Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany." Dermatology **216**(4): 366-72.
5. Sabat, R., S. Philipp, et al. (2007). "Immunopathogenesis of psoriasis." Exp Dermatol **16**(10): 779-98.
6. Gelfand, J. M., A. L. Neimann, et al. (2006). "Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis." Jama **296**(14): 1735-41.
7. Kremers, H. M., M. T. McEvoy, et al. (2007). "Heart disease in psoriasis." J Am Acad Dermatol **57**(2): 347-54.
8. Wakkee, M., H. B. Thio, et al. (2007). "Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients." Atherosclerosis **190**(1): 1-9.
9. Azfar, R. S. and J. M. Gelfand (2008). "Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology." Curr Opin Rheumatol **20**(4): 416-22.
10. Stern, R. S., T. Nijsten, et al. (2004). "Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction." J Investig Dermatol Symp Proc **9**(2): 136-9.
11. Mallbris, L., O. Akre, et al. (2004). "Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients." Eur J Epidemiol **19**(3): 225-30.
12. Neimann, A. L., D. B. Shin, et al. (2006). "Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis." J Am Acad Dermatol **55**(5): 829-35.
13. Freedberg I, E. A., Klaus W, Austen K, Goldsmith L, Katz S. (2003). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill.
14. Griffiths, C. E. and J. N. Barker (2007). "Pathogenesis and clinical features of psoriasis." Lancet **370**(9583): 263-71.

15. Ferrandiz, C., X. Bordas, et al. (2001). "Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I)." J Eur Acad Dermatol Venereol **15**(1): 20-3
16. Henseler, T. and E. Christophers (1985). "Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris." J Am Acad Dermatol **13**(3): 450-6.
17. Aslanian, F. M., F. F. Lisboa, et al. (2005). "Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations." J Eur Acad Dermatol Venereol **19**(1): 141-2.
18. Christophers, E. (2001). "Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum." Clin Exp Dermatol **26**(4): 314-20.
19. Schon, M. P. and W. H. Boehncke (2005). "Psoriasis." N Engl J Med **352**(18): 1899-912.
20. Valdimarsson, H. (2007). "The genetic basis of psoriasis." Clin Dermatol **25**(6): 563-7.
21. Bowcock, A. M. and J. G. Krueger (2005). "Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis." Nat Rev Immunol **5**(9): 699-711.
22. Langley, R. G., G. G. Krueger, et al. (2005). "Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life." Ann Rheum Dis **64** **Suppl 2**: ii18-23; discussion ii24-5.
23. Rapp, S. R., S. R. Feldman, et al. (1999). "Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases." J Am Acad Dermatol **41**(3 Pt 1): 401-7.
24. Stern, R. S., T. Nijsten, et al. (2004). "Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction." J Invest Dermatol Symp Proc **9**(2): 136-9.
25. Sampogna, F., P. Gisondi, et al. (2007). "Impairment of sexual life in patients with psoriasis." Dermatology **214**(2): 144-50.
26. Schmitt, J., Z. Zhang, et al. (2008). "Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials." Br J Dermatol **159**(3): 513-26.
27. Menter, A., A. Gottlieb, et al. (2008). "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics." J Am Acad Dermatol **58**(5): 826-50.
28. Farhi, D., B. Falissard, et al. (2008). "Global assessment of psoriasis severity and change from photographs: a valid and consistent method." J Invest Dermatol **128**(9): 2198-203.

29. Naldi, L., A. Svensson, et al. (2003). "Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey." J Invest Dermatol **120**(5): 738-41.
30. Seite, S., A. Khemis, et al. (2009). "Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis." Exp Dermatol **18**(12): 1076-8.
31. Mason, A. R., J. Mason, et al. (2009). "Topical treatments for chronic plaque psoriasis." Cochrane Database Syst Rev(2): CD005028.
32. van de Kerkhof, P. C., N. Wasel, et al. (2005). "A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity." Dermatology **210**(4): 294-9.
33. Fenton, C. and G. L. Plosker (2004). "Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris." Am J Clin Dermatol **5**(6): 463-78.