



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane em 05/09/2011.

Na base de dados Medline/Pubmed, com os termos “*Psoriasis*”[Mesh] AND “*Therapeutics*”[Mesh], restringindo-se a busca a estudos em humanos e a metanálises, foram obtidos 26 artigos. Após terem sido avaliados individualmente, 14 artigos foram selecionados por apresentarem fármacos disponíveis no Brasil e desfechos clínicos de eficácia e segurança, excluindo-se os com desfechos laboratoriais/intermediários. Artigos em língua não inglesa ou portuguesa, artigos que tratavam de outras dermatoses que não psoríase, estudos com medicamentos não indicados no tratamento de psoríase e outros que avaliaram terapêuticas não disponíveis no Brasil foram excluídos. Com a mesma busca realizada, porém tendo como limite somente ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados nos últimos dois anos, período não compreendido pelas metanálises selecionadas, resultaram 56 estudos. Desses, foram excluídos 32 artigos: 21 por procedimentos, fármacos ou apresentações não disponíveis no Brasil, 6 por técnicas ou tratamentos alternativos (como fototerapia domiciliar e tazaroteno, um retinoide tópico), 2 por contemplarem doenças outras que não psoríase e 3 por apresentarem desfechos não objetivos ou histopatológicos.

Na biblioteca Cochrane, foi realizada busca com a palavra “*Psoriasis*”, tendo sido identificadas 72 revisões sistemáticas. Dessas, 2 foram incluídas por serem relevantes.

Outros artigos não indexados de conhecimento dos autores, diretrizes nacionais e internacionais de tratamento e capítulos de livros-texto relacionados ao tema foram também incluídos. Além disso, todos esses artigos tiveram suas referências revisadas para identificação de outros estudos relevantes sobre o tema.

A atualização da busca bibliográfica foi realizada em 10/09/2013 nessas mesmas bases de dados.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os mesmos termos e limites, a busca atualizada resultou em 7 referências. Somente 1 artigo foi incluído por ter sido considerado relevante para este Protocolo. Os demais foram excluídos por tratar de doença que não psoríase, por referir substâncias não disponíveis no Brasil (ervas chinesas), por avaliar desfechos em artrite psoriásica (“psoriásica” ou “psoriática”, no jargão médico) ou por já constar neste Protocolo. Não foram localizadas revisões sistemáticas relevantes na Cochrane sobre o tema.

2 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e, ocasionalmente, as articulações. Costuma ter apresentação clínica variável e um curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial (1,2). No Brasil, os dados disponíveis são do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia: 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. Pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator que dificulta a inserção social - quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica (3,4). 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

Consultores: Gabriela Maldonado, Renan Rangel Bonamigo, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ivan Ricardo Zimmermann, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

necrose tumoral alfa, interferona gama, endotelina-1 e eicosanoides, entre outros (5).

Há uma série de comorbidades associadas a psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide (6-9). Pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem em média mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas (10). Estudos relatam aumento de mortalidade por doença cardiovascular em doentes de psoríase (11,12). 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 (13).

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 (14,15). A doença leva a aumento na morbidade, influenciando negativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados e ocasionando significativo impacto socioeconômico para o sistema de saúde (16).

A psoríase caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, com bordas bem delimitadas e de dimensões variáveis. As escamas são branco-prateadas, secas e aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas (17). As lesões na forma vulgar em placas localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, no couro cabeludo e na região lombossacra, com distribuição simétrica. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido (18). A psoríase pode ocorrer em qualquer idade. Geralmente tem início entre a terceira e quarta décadas de vida (2,3,19), mas alguns estudos descrevem ocorrência bimodal com picos até os 20 anos e após os 50 anos (20). A distribuição entre os sexos é semelhante (19,21).

As formas clínicas da psoríase têm características peculiares, mas podem ser sobrepostas e estar ou não associadas a artrite psoriásica (21): 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%) (18,22). Cerca de 80% dos casos são considerados leves a moderados e melhoram com tratamento tópico, que é eficaz e seguro (23); 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, interferona alfa, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides) (24).

A artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória com padrão proliferativo que geralmente se apresenta com fator reumatoide negativo e acompanha a psoríase cutânea (25). 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 (26). Um estudo demonstrou que 84% dos pacientes com artrite psoriásica desenvolvem lesões cutâneas em média 12 anos antes da artrite (27). O tratamento da artrite psoriásica será abordado em protocolo clínico e diretrizes terapêuticas específico.

Suscetibilidade genética

O padrão de herança da psoríase é poligênica. 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 homozigótico é afetado, há um risco de 55% de o outro gemelar também desenvolver psoríase (14,28). 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 (20).

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 (15,28). É importante salientar que alguns genes relacionados a psoríase também se associam a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, colite e diabetes melito (29,30).

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 (31,32).

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 (5).

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 interleucina (IL) 22, IL 23 e IL 20. Tal fato leva a crer que sua patogênese dá-se 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 (5). 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 (5).

Impacto na qualidade de vida

A psoríase tem importante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Há evidência 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 (16). Um estudo brasileiro com 115 portadores de dermatoses crônicas (54 com psoríase) verificou que o grupo todo apresenta diagnóstico de estresse, mas o grupo com psoríase utilizou-se mais frequentemente de estratégias de esquiva, fuga e autocontrole quando comparado ao grupo controle com outras dermatoses crônicas (4). O prejuízo na qualidade de vida pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento (por exemplo, palmas e plantas) (33). O impacto na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos (34).

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.

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

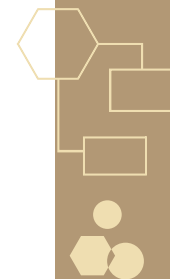
- L40.0 Psoríase vulgar
- L40.1 Psoríase pustulosa generalizada
- L40.4 Psoríase gutata
- L40.8 Outras formas de psoríase

4 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 (35).

No início da formação da placa psoriásica, há edema dérmico, ectasia de vasos da papila dérmica e infiltrado perivascular composto de células T, CD, monócitos e macrófagos. Posteriormente, a densidade do infiltrado celular aumenta e células CD8 positivas e granulócitos neutrofilicos são encontrados na epiderme, formando os microabscessos de Munro, tão característicos da psoríase (36,37).



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 (14,29).

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 (38). O 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.

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 (ver no Apêndice). 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 de uma intervenção terapêutica (39).

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 12) e grave (PASI igual ou superior a 12) 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 (40).

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 pouco utilizado na prática clínica por sua complexidade (41), 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) (42)

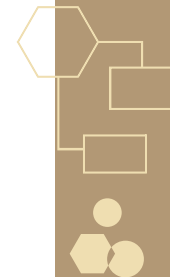
EXTENSÃO	ÍNDICE DE GRAVIDADE (Soma dos escores de eritema, infiltração e descamação.)		
	Eritema	Infiltração	Descamação
0 (ausente)			
1 (abaixo de 10%)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
2 (10%-30%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
3 (30%-50%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
4 (50%-70%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
5 (70%-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) (42)

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.



5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (43)

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de psoríase cutânea tegumentar 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).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizado neste Protocolo, cujas contraindicações específicas 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 com 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 xerodermapigmentoso.

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

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, coaltar, história de mais de 200 tratamentos com PUVA e outros tratamentos com radiação; pacientes com insuficiência renal, hipertensão arterial refratária ou câncer.

7 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 (24), 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.



8 TRATAMENTO

Apsoríase é uma doença crônica e incurável. 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 (44).

8.1 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. 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 (23).

Tratamento Tópico

Uma revisão sistemática avaliou a metodologia de ensaios clínicos para tratamento de psoríase, incluindo medicamentos 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) (45).

Uso de emolientes é o tratamento comprovado de manutenção após corticosteroides, reduzindo taxas de recidiva e xerose em pacientes com psoríase leve (46). 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 e a quantidade de escamas e xerose. Ácido salicílico também pode ser utilizado como queratolítico (3%-6%), isolado em óleo e vaselina ou associado a ureia. Um estudo clínico randomizado (ECR) avaliou a associação de ácido salicílico a 5% a mometasona a 0,1% nos primeiros 7 dias de tratamento. Esta associação teve melhor *performance* na redução do escore PASI do que mometasona isolada (47). A mometasona não foi incluída neste Protocolo porque tem média potência e já há disponível um corticosteroide tópico com o mesmo perfil, a dexametasona.

Uma revisão sistemática, publicada em 2009, avaliou 131 estudos sobre tratamento tópico de psoríase. Desses, 82 tinham a comparação com placebo, 57 comparações entre fármacos e 8 com ambas as comparações (48). Concluiu-se que corticosteroides de muita alta potência (clobetasol) são superiores a corticosteroides de potências alta e média para o tratamento de psoríase.

Análogos da vitamina D (calcipotriol) são mais efetivos do que emolientes e do que alcatrão mineral. O esquema de aplicação 2 vezes/dia é superior ao de 1 vez apenas (48). Uma metanálise avaliou 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. Foram considerados 1.534 pacientes oriundos de quatro ensaios clínicos, e os resultados de redução do escore PASI foram 71,6%, 68,9% e 67,2% respectivamente (49). 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 (50).

Outra metanálise demonstrou uma tendência para o benefício de derivados da vitamina D quanto utilizados em pacientes com psoríase grave em tratamento com acitretina, ciclosporina e PUVA. O seguimento foi de 12 semanas, insuficiente para comprovar menor exposição à fototerapia ou redução de efeitos adversos dos fármacos sistêmicos (51). Corticosteroides tópicos de muito alta potência são mais efetivos do que corticosteroides de alta potência e do que derivados da vitamina D (52). O tratamento com xampu de clobetasol a 0,05% apresentou melhora da qualidade de vida de pacientes com psoríase do couro cabeludo (53). 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. O tratamento combinado de corticosteroides com derivados da vitamina D é mais efetivo do que tratamentos isolados. 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 (48). 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 que o tratamento com corticosteroides tem menor risco de ser interrompido devido a efeitos adversos. 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 (48,50). 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 (dobras como pescoço, região inguinal, axilas, região inframamária, fossa cubital e poplíteia).

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, foram 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 não foi incluída, pois as opções propostas foram consideradas de ampla abrangência, não sendo necessário outro fármaco. E, como já mencionado, a mometasona não foi incluída porque tem média potência e já há disponível um corticosteroide tópico com o mesmo perfil, a dexametasona.

8.2 PSORÍASE MODERADA A GRAVE

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 (35).

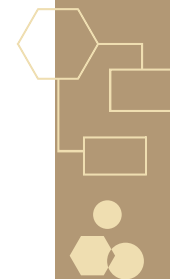
A fototerapia é um método terapêutico para tratamento de psoríase, tendo sido considerada de primeira linha para psoríase grave (54). Embora esteja indicada para pacientes com lesões de grandes extensões que não toleram tratamento tópico, também pode ser utilizada em casos em que a área acometida é pequena, mas há muito prejuízo, como ocorre na psoríase palmoplantar. Sua utilização é feita 2-3 vezes/semana (55).

Fototerapia com ultravioleta B (UVB)

A fototerapia com UVB em altas doses é praticamente tão efetiva quanto a com PUVA (ver a seguir), com tempo de tratamento para obtenção de remissão discretamente maior. Ambos os métodos podem ser realizados ambulatorialmente. A radiação com UVB tem a vantagem de não requerer medicamento por via oral, por isso tende a ser mais bem tolerada, além de não necessitar de cuidados extremos após a sessão devido à fotossensibilidade. Ao contrário de PUVA, pode ser utilizada na gestação e lactação e não está contraindicada em casos de insuficiências renal ou hepática avançadas (56).

A fototerapia tradicional com radiação UVB de banda 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 (57).

Alguns estudos mostraram a eficácia da radiação UVB na psoríase, mas a introdução da forma UVB de banda estreita melhorou muito o desempenho desse tratamento e hoje é sempre preferível ao com UVB de banda larga. As comparações entre radiação UVB de banda larga e de banda estreita têm demonstrado resultado superior para a última. A remissão com comprovação histológica ocorreu em 59% *versus* 88% (58). A manutenção da remissão em 1 ano ocorreu em 33% *versus* 55% (59). A comparação de esquemas de altas doses *versus* baixas doses de radiação UVB de banda estreita demonstrou melhores resultados em menos tempo de tratamento para o esquema de altas doses (60).



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 (57).

Radiação UVB versus PUVA

A maioria dos pacientes atualmente faz uso de radiação UVB de banda 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 (56).

A fototerapia com radiação UVB de banda 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.] (35).

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). A eficácia da PUVA foi comprovada em dois estudos multicêntricos, um americano e outro europeu (61,62). 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%. Um ECR comparou PUVA e placebo mais UVA, utilizando escore PASI 75 em 12 semanas para tratamento de psoríase em 40 pacientes (3:1). Os resultados da análise com intenção de tratar foram 60% no grupo PUVA *versus* 0% no grupo placebo ($p < 0,0001$) (63). Um estudo recente comparou PUVA e radiação UVB de banda estreita e verificou 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 banda estreita e esse método parece ter menor risco de carcinogênese em longo prazo (64).

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.

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 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, e uma metanálise não mostrou diferença entre fototerapia isolada ou associada a calcipotriol (51). As combinações de Goeckerman e Ingram (57) associam 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. Um estudo avaliou o benefício de derivados do alcatrão em associação com radiação UVB de banda estreita e mostrou melhores resultados com a associação em 12 semanas de tratamento (65).

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 (26 e 24 pacientes) e abertos, o que prejudica a avaliação de eficácia. Em um dos estudos, houve recaída da doença após a retirada do MTX (66,67). Um ECR recente com 40 pacientes demonstrou benefício da associação na maior rapidez de obtenção do escore PASI 75. Entretanto, houve 27,5% de perdas durante o período de estudo (6 meses) e seguimento pós-tratamento (3 meses) (68). 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. Um estudo avaliou a associação sequencial de ciclosporina e radiação UVB em 30 pacientes com psoríase que receberam tratamento com dose baixa do fármaco por 4 semanas e, em seguida, iniciaram regime de fototerapia. As doses acumuladas de fototerapia foram significativamente menores nesse grupo (69).

Já a associação de UVB com retinoides é a mais estudada e comprovadamente reduz doses de radiação e doses acumuladas da acitretina. Um ECR comparou radiação UVB de banda larga e acitretina *versus* radiação UVB de banda larga e placebo, e os resultados foram remissão em 74% *versus* 35% respectivamente (70). Outro ECR duplo-cego multicêntrico (71) comparou radiação UVB de banda larga e placebo *versus* radiação UVB de banda larga e acitretina em 82 pacientes com psoríase grave. Houve melhora da doença em 35% *versus* 79% dos pacientes respectivamente. A associação com radiação UVB de banda estreita também se mostrou favorável. A associação radiação UVB de banda estreita e acitretina mostrou-se superior aos tratamentos individuais para psoríase pustulosa palmoplantar em uma metanálise que avaliou 23 estudos incluindo 724 pacientes (72).

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

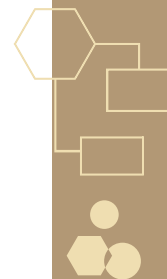
Tratamento sistêmico

Para o tratamento da psoríase moderada a grave podem ser utilizados tratamentos com esquemas de fototerapia, em particular para os casos moderados. Os casos considerados graves correspondem a 20%-30% do total dos portadores de psoríase, para os quais são indicados os fármacos de uso sistêmico incluídos neste Protocolo. Os fármacos classicamente usados no tratamento sistêmico da psoríase moderada ou grave são o MTX, a acitretina e a ciclosporina.

Um estudo com resultados promissores aventou a possibilidade de uso de azitromicina devido à concomitante infecção estreptocócica subclínica. Porém, mais estudos são necessários para que se justifique uma padronização desse tratamento (73).

Na maioria dos estudos, os fármacos sistêmicos, incluindo os biológicos, são comparados a placebo, o que dificulta a interpretação dos resultados e o real benefício adicional de fármacos novos, com menor experiência de uso, altos custos, potencial de imunodepressão e toxicidade. Uma metanálise comparou os fármacos em questão em 16 estudos clínicos randomizados (ECR) duplos-cegos de cada fármaco *versus* placebo, totalizando 9.384 pacientes com escore PASI 75 como desfecho primário. Essa metanálise mostrou os seguintes resultados para PASI 75 em 8-16 semanas: 77% para infliximabe, 64% para adalimumabe, 44% para etanercepte 100 mg/semana, 33% para ciclosporina, 30% para etanercepte 50 mg/semana e 24% para efalizumabe. Outra metanálise foi feita com ustequinumabe nas doses de 40 e 90 mg, mostrando resultados favoráveis ao medicamento, porém também comparado com placebo (74). Tais estudos ressaltam os bons resultados dos biológicos contra placebo, mas reforçam a necessidade de comparações entre fármacos como fundamental para avaliar seu real benefício na psoríase (40).

Outra metanálise avaliou a eficácia dos tratamentos sistêmicos e fototerapia para psoríase moderada a grave e concluiu que PUVA obteve a maior taxa de boa resposta (73%), seguida de radiação UVB (68%) e de ciclosporina (64%). Nenhum estudo com MTX foi incluído devido a delineamentos inadequados ou má documentação (75).



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 (76). O mecanismo de ação não está completamente esclarecido, mas acredita-se que aja na modulação da proliferação epidérmica e da reação inflamatória (40). O efeito desse fármaco sobre a psoríase crônica em placas é modesto e dependente de dose. Há poucos estudos mostrando sua eficácia em monoterapia nesse tipo de psoríase, mas os resultados medidos utilizando o escore PASI 75 variam de 23%-75%, com doses podendo chegar até 70 mg/dia em 12 semanas (77-79).

A acitretina pode ser utilizada em todos os tipos de psoríase, mas demonstrou melhores resultados na forma pustulosa (redução do escore PASI 75 de até 84%) e eritrodérmica (80). Por não ser fármaco imunossupressor, a acitretina é uma boa opção para pacientes HIV positivo com psoríase moderada a grave (81).

Um artigo avaliou dois estudos similares sobre comparação de altas (50 mg/dia) e baixas (25 mg/dia) doses de acitretina e chegou à conclusão de que a menor dose tem eficácia semelhante com 2-3 vezes menos efeitos adversos (alterações laboratoriais, alopecia e rinite) (82).

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 (57). Um estudo com 60 pacientes com psoríase grave comparou a eficácia de PUVA em monoterapia ou em associação a acitretina e mostrou melhores resultados com a associação (80% *versus* 96%); entretanto, houve 25% de perdas durante o seguimento, o que pode comprometer os resultados (83).

Um estudo avaliou o benefício adicional de pioglitazona ao tratamento com acitretina em ECR duplo-cego com 41 pacientes e mostrou uma tendência para superioridade da associação *versus* acitretina e placebo; porém, mais estudos são necessários para considerar a recomendação desse esquema de associação (84).

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 ECR tivessem sido realizados. Assim, há poucos estudos robustos avaliando sua eficácia e segurança. As diretrizes internacionais apresentam baseiam-se em recomendações de especialistas (76).

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 (85). Sua ação na psoríase parece estar baseada mais na atuação como fármaco imunossupressor do que como agente antiproliferativo, como se acreditava anteriormente.

Três ensaios clínicos mais recentes avaliaram a eficácia de MTX. Em 2003, Heydendael e colaboradores (86) compararam a eficácia e segurança de MTX com ciclosporina num estudo que randomizou 88 pacientes. A eficácia foi medida utilizando o escore PASI 75 em 16 semanas de seguimento e não apresentou diferença significativa entre os grupos (60% e 71% respectivamente). Entretanto um número maior de pacientes (12/44) necessitou suspender o tratamento por efeitos adversos no grupo MTX (hepatotoxicidade).

Em 2008, Flytstrom e colaboradores (87) também compararam MTX com ciclosporina em ECR com 84 pacientes e seguimento de 12 semanas. O desfecho primário foi a média de alteração do escore PASI em relação ao estado basal: 58% para MTX e 72% para ciclosporina ($p = 0,0028$).

Saurat e colaboradores (88) realizaram, em 2008, ECR duplo-cego com 250 pacientes comparando as eficácia e segurança de MTX ($n = 110$), adalimumabe ($n = 108$) e placebo ($n = 53$). As taxas de melhora calculadas, utilizando o escore PASI 75 em 16 semanas, foram de 36%, 80% e 19% respectivamente, com diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos, mostrando superioridade de adalimumabe. Entretanto, trata-se de apenas um estudo em que o tempo de seguimento foi curto e a segurança de longo prazo não foi avaliada, sendo insuficiente para estabelecer a superioridade de adalimumabe. Chama atenção a alta resposta do grupo tratado com placebo, o que difere de outros estudos (76).

O MTX é recomendado como tratamento sistêmico de primeira linha para psoríase, embora não haja estudos robustos que sustentem tal recomendação. Isso ocorre devido ao uso tradicional do medicamento há mais de 50 anos, com bons resultados clínicos.

A ciclosporina é um fármaco altamente eficaz e de rápida ação sobre a psoríase. Foi descoberta em 1970, sendo inicialmente utilizada como imunossupressor em pacientes transplantados. Os primeiros resultados na psoríase datam de 1979 (89). 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 (90).

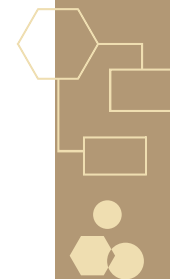
Em 2008, uma metanálise analisou os principais fármacos utilizados na psoríase moderada a grave em relação à eficácia e tolerabilidade. Foram incluídos ECR com, no mínimo, 50 pacientes. A definição de psoríase moderada a grave foi dada por um escore PASI superior a 7 e o desfecho principal foi eficácia com redução de 75% no escore PASI (PASI 75). Foram analisados 24 ECR totalizando 9.384 pacientes. Desses, 9 estudos avaliaram a ciclosporina, comparando-a com placebo (2), com etretinato (2 com o retinoide substituído pela acitretina), com MTX (1) ou com diferentes doses da própria ciclosporina (4). Os resultados são heterogêneos, mas indicam relevante benefício com ciclosporina na dose de 1,25-3 mg/kg/dia entre 28%-85% no escore PASI 75 e na dose de 5 mg/kg/dia entre 60%-97,2%. A ciclosporina foi significativamente superior a placebo, a MTX e a etretinato. Quanto aos efeitos adversos, a suspensão do tratamento ocorreu em 1,2% dos casos/mês, e o registro de efeitos adversos graves, em 2,3% dos casos/mês (40). A comparação entre ciclosporina (2,5 mg/kg/dia) e micofenolato mofetil (2 g/dia) foi realizada em um ECR aberto com 54 pacientes e mostrou superioridade da ciclosporina em 12 semanas ($p = 0,02$) (91).

Em relação aos fármacos biológicos, os estudos disponíveis com infliximabe (92-94), adalimumabe (95-97), etanercepte (98-103) e ustequinumabe (104-107) comprovam efetividade e segurança apenas contra placebo ou em diferentes esquemas do mesmo fármaco na maioria dos casos e em períodos de seguimento curtos incompatíveis com a natureza crônica da doença. Há seguimentos mais prolongados com perda do cegamento e da comparação. Uma metanálise comparou desfecho de qualidade de vida para uso de fármacos biológicos, e os melhores resultados foram com infliximabe e adalimumabe (108). Outra questão importante é a falta de evidências que demonstre a superioridade desses fármacos sobre os tratamentos sistêmicos convencionais e também entre os fármacos biológicos utilizados para psoríase moderada a grave. Considerando a ausência de períodos de seguimento suficientes que garantam a segurança em longo prazo e os altos custos, além dos efeitos adversos descritos nos estudos, considera-se prematura a inclusão dos fármacos biológicos na lista de medicamentos para tratamentos rotineiros de psoríase fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (109).

Em resumo, para fins de tratamento, a psoríase pode ser dividida em leve ou moderada (igual ou superior a 19% da superfície corporal ou escore PASI inferior a 12) e grave (igual ou superior a 20% da superfície corporal ou escore PASI igual ou superior a 12).

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 da protocolada para a psoríase grave.

Nos pacientes com psoríase grave, deve-se utilizar tratamento tópico (incluindo emolientes) na mesma sequência da protocolada para a psoríase leve ou moderada associado a outras terapêuticas. Inicialmente, se houver disponibilidade de fototerapia, deve-se iniciar radiação UVB de banda estreita ou PUVA. Se a resposta for adequada, mantém-se o tratamento com reavaliações periódicas a cada três meses. Se não houver melhora, 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, recomendando-se, assim, o MTX como segunda linha terapêutica). Caso não ocorra melhora, pode-se utilizar a ciclosporina, que é a terceira linha. A ciclosporina não deve ser usada em associação com fototerapia. Deve-se considerar também o rodízio de tratamentos com o objetivo de minimizar efeitos adversos e doses acumuladas. 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. Como a psoríase é uma doença crônica com recidivas e remissões, os tratamentos devem ser alternados com vistas a reduzir efeitos adversos.



8.3 FÁRMACOS

- Ácido salicílico: pomada a 5%
- Alcatrão mineral: pomada a 1%
- Clobetasol: creme a 0,05%
- Clobetasol: solução capilar a 0,05%
- Dexametasona: creme a 0,1%
- Calcipotriol: pomada a 0,005%
- Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e ampolas de 50 mg/2 mL
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/mL frasco de 50 mL

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

8.4 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 Banda Larga (tratamento 2-3 vezes/semana) (57)

Fototipo*	Dose UVB inicial (mJ/cm ²)	Incremento da dose a cada 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 Banda Estreita (tratamento 2-3 vezes/semana) (57)

Fototipo*	Dose radiação UVB inicial (mJ/cm ²)	Incremento da dose a cada 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 oral deve ser administrado 1 hora e 30 minutos antes da sessão de fototerapia. 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) (57)

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) (57)

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). O aumento da dose deve levar em consideração a tolerância aos efeitos adversos mucocutâneos. A resposta pode levar de 3-6 meses para obtenção da melhora máxima (76). Para casos pediátricos, a dose preconizada é de 0,4-0,5 mg/kg/dia, com dose diária máxima não ultrapassando 35 mg. A acitretina pode ser associada à fototerapia PUVA, método conhecido como Re-PUVA, e também à fototerapia com radiação UVB. Efeitos adversos mais comuns são fechamento precoce de epífises. Há ampla experiência de uso pediátrico prolongado desse fármaco em doenças da queratinização. Recomendam-se radiografias de mãos e punhos anuais. Deve-se observar a anticoncepção em adolescentes e monitorizar, conforme protocolo de adultos, com teste de gestação mensal (110).

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. Inicialmente, recomenda-se uma dose-teste com 2,5-5 mg e coleta de material para exames após 1 semana. A dose inicial é de 7,5 mg, podendo ser aumentada gradualmente até a obtenção de resposta clínica ou até a dose máxima de 30 mg/semana (76). Não há estudos comparando a apresentação oral com a injetável, mas sabe-se que a segunda 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. Por exemplo, a absorção de 17 mg de MTX é 13,5% menor do que a da dose de 7,5 mg. A via subcutânea cria uma espécie de atalho que aumenta a biodisponibilidade do fármaco (111). A recomendação da via injetável para administração deve ser restrita a casos de intolerância gástrica ou falha de resposta ao tratamento em que se suspeite de baixa absorção do fármaco pela via oral.

É recomendável a suplementação de ácido fólico 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 2 dias após a ingestão do fármaco (54,55,112).

Embora o MTX esteja aprovado pela ANVISA apenas para artrite reumatoide juvenil, pode ser utilizado para tratamento de psoríase em crianças na dose de 1,0-1,5 mg/kg/semana. Os principais efeitos adversos são hepatotoxicidade, intolerância gástrica e estomatite (76,110).

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 5 mg/kg/dia. 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 o risco de nefrotoxicidade irreversível (54,55). 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 (76). Aprovada para tratamento de psoríase em adultos, a ciclosporina pode ser utilizada em casos pediátricos refratários a outros tratamentos na dose de 2-5 mg/kg/dia por 3-4 meses; após, deve-se tentar a retirada gradual para evitar o fenômeno de rebote (35).

8.5 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), após deve ser instituído tratamento tópico, seguindo o escalonamento deste Protocolo. Nessa situação, os fármacos sistêmicos devem ser suspensos e apenas reiniciados se ocorrer nova exacerbação de psoríase. Se não houver efeitos adversos, o mesmo fármaco poderá ser mantido até a remissão. Para reiniciar um tratamento sistêmico, observam-se resposta prévia, efeitos adversos e uso prolongado de fármacos que possam causar dano cumulativo (MTX e ciclosporina). A ciclosporina, por exemplo, deve ser utilizada por até 2 anos em adultos; em crianças não há estudos específicos, mas a utilização de rotina tem demonstrado perfil de segurança similar ao dos adultos, razão por que se recomenda a mesma orientação. A acitretina deve ser interrompida se houver hiperlipidemia (triglicerídios acima de 800 mg/dl) (35,41).

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização da psoríase poderá ser realizada ambulatorialmente, mas 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 medir a melhora da psoríase, seja com a aplicação do escore PASI (ideal), seja com a medida da superfície corporal afetada. Por se tratar de uma doença crônica, com remissões e recidivas, é necessário que se estabeleça um bom vínculo do paciente com a equipe e que seja realizado o rodízio de tratamentos, visando a minimizar seus riscos.

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.

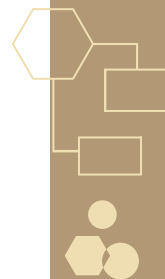
O calcipotriol pode provocar irritação local transitória, dermatite facial e dermatite perioral. Sempre associado à proteção solar, deve ser utilizado com cautela na face por risco de dermatite de contato irritativa e fotossensibilidade.

O ácido salicílico pode desencadear irritação local quando utilizado em superfícies extensas. Especialmente em crianças, pode ocorrer salicilismo.

O alcatrão mineral provoca irritação local.

Fototerapia – Psoraleno mais radiação UVA (PUVA)

Os efeitos adversos mais comuns são eritema, prurido, xerose, pigmentação irregular e sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos. 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 (57). O aumento de risco para melanoma é controverso. Estudos europeus não mostraram associação, mas um estudo americano evidenciou aumento de risco em 5 vezes (113). O risco de carcinoma espinocelular é 14 vezes maior nos pacientes tratados com



PUVA em altas doses em comparação com os tratados com baixas doses (114). Pode ocorrer baixo peso 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.

Fototerapia - Radiação UVB de banda larga

Os efeitos adversos agudos são eritema, prurido, queimação e sensação de ferroadada. 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. Uma revisão sistemática concluiu que o risco de carcinogênese cutânea excedente não ultrapassa 2% por ano de tratamento (115).

Radiação UVB de banda estreita

A queimação relatada com esse método é comparável a que ocorre com a radiação UVB de banda larga. Podem ocorrer bolhas. Entretanto, como a radiação UVB de banda estreita é mais eficaz, as doses são menores e a carcinogênese torna-se comparável. Em uma revisão de 3.867 pacientes tratados com média de 29 sessões (352 pacientes com mais de 100 sessões), não houve associação com carcinoma basocelular, espinocelular ou melanoma (116).

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 banda 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 banda estreita, a radiação UVB de banda larga entrou em desuso por seu maior risco de carcinogênese.

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, bilirrubinas, gama-GT, colesterol total e frações, triglicerídios, ureia, creatinina e glicose e procedidos a hemograma completo, VHS, teste de gravidez e exame qualitativo de urina. 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 devem ser dosados a cada 2 semanas nas primeiras 8 semanas e, após, a cada 6-12 semanas. Hemograma, provas de função renal (creatinina) e hepática (TGP/ALT e TGO/AST) devem ser monitorizados a cada 3 meses.

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. Pacientes em tratamento prolongado e com níveis cronicamente elevados têm maior risco de aterosclerose e podem necessitar de terapia medicamentosa para a hiperlipidemia associada a acitretina. Raros casos de pancreatite grave, incluindo casos fatais, foram relatados (76). O medicamento deve ser interrompido se os triglicerídios 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. Sugerem-se para o monitoramento dessas enzimas os mesmos critérios utilizados para o MTX (elevações discretas são comuns; se exceder 2 vezes o limite normal, aumentar a frequência das dosagens; se exceder 3 vezes o limite, considerar a redução da dose; e se exceder 5 vezes o limite normal, suspender o fármaco). Pacientes em uso de acitretina não devem doar sangue.

Alterações ósseas podem ocorrer em longo prazo. A monitorização por radiografias deve ser realizada em pacientes que relatarem dor óssea ou redução da mobilidade. Os efeitos adversos da acitretina são reversíveis, exceto a hiperostose (55).

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. 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 (76), portanto a acitretina deve ser evitada em mulheres em idade fértil.

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

Deve ser avaliado o risco nas seguintes situações: hiperlipidemia, diabetes melito, osteoporose e uso concomitante com tetraciclina, em razão de hipertensão intracraniana.

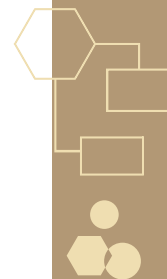
Metotrexato

Os seguintes exames laboratoriais devem ser realizados antes do início do tratamento com MTX: hemograma completo e VHS, ureia, glicose, creatinina, TGP/ALT e TGO/AST, fosfatase alcalina, gama-GT, albumina, sorologias para hepatites e anti-HIV, teste de gestação, sumário de urina, reação de Mantoux (PPD) e radiografia de tórax (76). Durante o seguimento, devem ser solicitados a cada 2-4 semanas no primeiro mês e, após, a cada 1-3 meses: hemograma completo e velocidade de sedimentação globular (VSG), ureia, glicose, creatinina, TGP/ALT e TGO/AST, fosfatase alcalina, gama-GT, albumina e teste de gravidez. A toxicidade hepática crônica a 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, desde que não apresentem os 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 e hiperlipidemia de fármacos. O MTX pode causar fibrose hepática cumulativa nem sempre detectável por dosagem das enzimas hepáticas. A indicação de biópsia com o objetivo de avaliar se há fibrose hepática ainda é muito discutida. Quando o paciente atinge 3,5-4 g de dose total, sugere-se, alternativamente, realizar biópsia, substituir o fármaco (suspendendo o MTX) ou manter o fármaco e acompanhar com provas de função hepática. A suspensão está indicada apenas se os níveis de TGO/AST estiverem 9 vezes acima do valor normal (76). Em crianças, recomenda-se realizar monitorização conforme o preconizado para os adultos.

Os efeitos adversos descritos são elevação dos níveis de TGP/ALT e TGO/AST (elevações discretas são comuns; se exceder 2 vezes o limite normal, aumentar a frequência das dosagens; se exceder 3 vezes o limite, considerar a redução da dose; e se exceder 5 vezes o limite normal, suspender o MTX) (76).

Outros efeitos adversos são anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, pneumonite intersticial, alveolite, estomatite ulcerativa, náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, febre e calafrios, tontura, redução de resistência a infecções, sangramento gastrointestinal, fotossensibilidade e alopecia. Pacientes masculinos devem ser orientados quanto à adoção de medidas contraceptivas.

Constituem contraindicações absolutas: gestação, amamentação, etilismo, cirrose, imunodeficiência, hipoplasia de medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa e



hipersensibilidade ao MTX. São contraindicações relativas: incapacidade de compreensão sobre o tratamento, alterações na função renal, infecção ativa, obesidade e diabetes melito (76).

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. Pode ocasionar rebote clínico.

A análise pré-terapêutica inclui duas medidas da pressão arterial em dias diferentes e duas dosagens de creatinina e ureia em dias diferentes. Exame qualitativo de urina, hemograma e VSG, perfil lipídico, provas de função hepática e dosagem de magnésio, cálcio, ácido úrico e potássio séricos também devem ser realizados. 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 medida da pressão arterial, a dosagem de creatinina e ureia a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses e, depois, mensalmente com os demais exames. Recomenda-se que os pacientes que apresentarem aumento dos níveis de creatinina igual ou superior a 25% em relação ao exame basal em duas ocasiões diferentes com 2 semanas de intervalo devem ter a dose de ciclosporina reduzida em 25%-50%. A creatinina deverá ser monitorizada por 30 dias com dosagens quinzenais; se a alteração se mantiver, deverá ser feita nova redução da dose em 25%-50%. Na hipótese de os níveis de creatinina continuarem se elevando, o fármaco deverá ser suspenso. Recomenda-se não ultrapassar 12 meses de tratamento, já que deve ser utilizada para controle agudo da dermatose. A redução da dose deve ser gradual (0,5 mg/kg a cada 15 dias) para evitar o fenômeno de rebote (117). Devem ser evitadas vacinas com vírus vivos e mantida cautela com infecções sistêmicas e diabetes melito mal controlado.

Os efeitos adversos mais comuns são insuficiência renal aguda e crônica, hipertensão arterial, cefaleia, tremor, parestesia, hipertricose, hiperplasia gengival, acne, náuseas, vômitos, diarreia, mialgias, sintomas gripais, letargia, ginecomastia, hipertrigliceridemia, hipomagnesemia, hipercalemia, hiperbilirrubinemia, hiperuricemia e aumento de risco para infecções. Em longo prazo, há risco de neoplasias (cutâneas e linfoproliferativas).

Experiência clínica com ciclosporina em crianças para tratamento de dermatoses ou afecções reumatológicas tem demonstrado efeitos adversos e complicações semelhantes aos dos adultos (76).

Constituem contraindicações absolutas: anormalidades da função renal, hipertensão arterial sistêmica não controlada e malignidades (especialmente hematológicas e cutâneas, exceto carcinoma basocelular) (55); são contraindicações relativas: pacientes imunossuprimidos ou com infecção ativa, gestação (podendo estar associada a trabalho de parto prematuro e a baixo peso ao nascimento) e amamentação. Devem ser evitadas vacinas de vírus vivos (76). Pacientes com maior risco para efeitos adversos são os idosos, obesos, diabéticos, hipertensos e estílicos (117).

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.

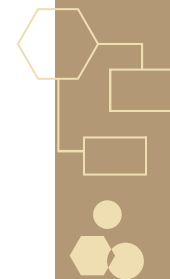
11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação do paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

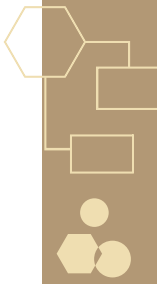
1. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology*. 2008;217:169-72.
2. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:394-401.
3. 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*. 2008;216:366-72.
4. Silva JDT MM, Bonamigo RR. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. *An Bras Dermatol*. 2006;81:143-9.
 5. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007;16:779-98.
 6. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*. 2006;296:1735-41.
 7. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:347-54.
 8. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190:1-9.
 9. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:416-22.
 10. Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:1116-23.
 11. 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;19:225-30.
 12. 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;91:197-201.
 13. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829-35.
 14. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1899-912.
 15. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:563-7.
 16. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:401-7.
 17. Freedberg I EA, Klaus W, Austen K, Goldsmith L, Katz S. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
 18. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263-71.
 19. 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;15:20-3.
 20. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450-6.
 21. 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;19:141-2.
 22. 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. *Br J Dermatol*. 2006;155:729-36.
 23. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:643-59.
 24. Berard F, Nicolas JF. [Physiopathology of psoriasis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:837-42.
 25. 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:iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
 26. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:348-55.
 27. 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;17:343-52.
 28. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:314-20.
 29. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:699-711.
 30. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5.



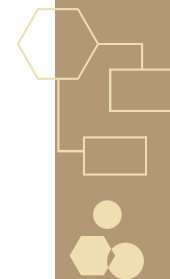
31. Hodge L, Comaish JS. Psoriasis: current concepts in management. *Drugs*. 1977;13:288-96.
32. Voorhees JJ. Pathophysiology of psoriasis. *Annu Rev Med*. 1977;28:467-73.
33. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:136-9.
34. Sampogna F, Gisondi P, Tabolli S, Abeni D. Impairment of sexual life in patients with psoriasis. *Dermatology*. 2007;214:144-50.
35. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MD. Psoríase na infância e na adolescência. *An Bras Dermatol*. 2009;84:9-20.
36. Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. *Am J Dermatopathol*. 1979;1:199-214.
37. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res*. 1983;275:181-9.
38. Farhi D, Falissard B, Dupuy A. Global assessment of psoriasis severity and change from photographs: a valid and consistent method. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2198-203.
39. 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.
40. 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. *Br J Dermatol*. 2008;159:513-26.
41. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826-50.
42. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:ii65-8; discussion ii9-73.
43. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005;152:861-7.
44. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:796-802.
45. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, Elsner P, Grob JJ, Coenraads PJ, et al. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. *J Invest Dermatol*. 2003;120:738-41.
46. Seite S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. *Exp Dermatol*. 2009;18:1076-8.
47. 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;23:905-12.
48. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD005028.
49. 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*. 2005;210:294-9.
50. Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:463-78.
51. 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;136:1536-43.
52. 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;8:52-7.
53. 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;83:157-64.
54. Takahashi MD. Consenso Brasileiro de Psoríase. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009
55. 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.
56. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:73-80.
57. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and

- photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:114-35.
58. 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;133:1514-22.
 59. Larko O, Swanbeck G. Home solarium treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1979;101:13-6.
 60. 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. *Br J Dermatol.* 2009;161:1351-6.
 61. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol.* 1977;68:328-35.
 62. 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;1:853-7.
 63. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:793-8.
 64. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:553-62.
 65. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:351-7.
 66. 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;54:1013-8.
 67. 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;7:758-62.
 68. 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;24:595-600.
 69. 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;15:470-3.
 70. 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;24:591-4.
 71. 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;126:482-6.
 72. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD001433.
 73. Saxena VN, Dogra J. Long-term oral azithromycin in chronic plaque psoriasis: a controlled trial. *Eur J Dermatol.* 2010;20:329-33.
 74. Tan JY, Li S, Yang K, Ma B, Chen W, Zha C, et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: a meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2011;22:323-36.
 75. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 1997;137:943-9.
 76. 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. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451-85.
 77. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:458-68.
 78. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol.* 1989;69:35-40.



79. van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138:84-9.
80. 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;26:141-9.
81. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1997;133:711-5.
82. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, Murad EJ, Rowell R, Feldman SR. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2006;142:1000-4.
83. Tanew A, Guggenbichler A, Honigsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:682-4.
84. Mittal R, Malhotra S, Pandhi P, Kaur I, Dogra S. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Dermatol.* 2009;145:387-93.
85. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:478-85.
86. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:658-65.
87. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:116-21.
88. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158:558-66.
89. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med.* 1979;301:555.
90. 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. *J Invest Dermatol.* 1992;98:302-9.
91. Beissert S, Pauser S, Sticherling M, Frieling U, Loske KD, Frosch PJ, et al. A comparison of mycophenolate mofetil with ciclosporine for the treatment of chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology.* 2009;219:126-32.
92. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159:274-85.
93. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Jr., Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:125-35.
94. Poulin Y, Langley RG, Teixeira HD, Martel MJ, Cheung S. Biologics in the treatment of psoriasis: clinical and economic overview. *J Cutan Med Surg.* 2009;13 Suppl 2:S49-57.
95. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:598-606.
96. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106-15.
97. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:448-56.
98. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, Ortonne JP, van der Kerkhof PC, Zitnik R, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S92-100.
99. Gordon K, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S101-11.
100. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006;367:29-35.
101. Landells I, Paller AS, Pariser D, Kricorian G, Foehl J, Molta C, et al. Efficacy and safety of etanercept in children and adolescents aged > or = 8 years with severe plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2010;20:323-8.
102. Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, et al. Once-weekly administration of

- etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2009;219:239-49.
103. Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol*. 2009;161:1190-5.
 104. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118-28.
 105. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:457-65.
 106. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:571-9.
 107. Zhou H, Hu C, Zhu Y, Lu M, Liao S, Yeilding N, et al. Population-based exposure-efficacy modeling of ustekinumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:257-67.
 108. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007;156:945-50.
 109. Brown BC, Warren RB, Grindlay DJ, Griffiths CE. What's new in psoriasis? Analysis of the clinical significance of systematic reviews on psoriasis published in 2007 and 2008. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:664-7.
 110. Cestari T DL, Prati C. Psoríase na infância. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
 111. 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;38:2540-7.
 112. 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;CD000951.
 113. 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. *N Engl J Med*. 1997;336:1041-5.
 114. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol*. 1998;134:1582-5.
 115. 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;135:834-40.
 116. 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;159:931-5.
 117. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na dermatologia. *An Bras Dermatol*. 2010;85:9-22.



**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
CLOBETASOL, CALCIPOTRIOL, ACITRETINA, METOTREXATO, CICLOSPORINA**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **clobetasol, calcipotriol, acitretina, metotrexato e ciclosporina**, indicados para o tratamento de **psoríase**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas 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:

- **calcipotriol:** medicamento classificado 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);
- **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 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 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;

- 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.

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

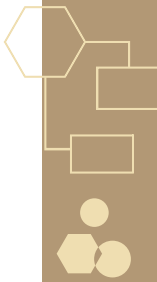
Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () clobetasol
- () calcipotriol
- () acitretina
- () metotrexato
- () ciclosporina

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: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

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

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?

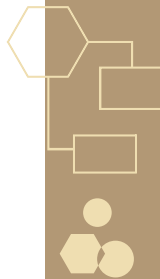
3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

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



**FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO
PSORÍASE**

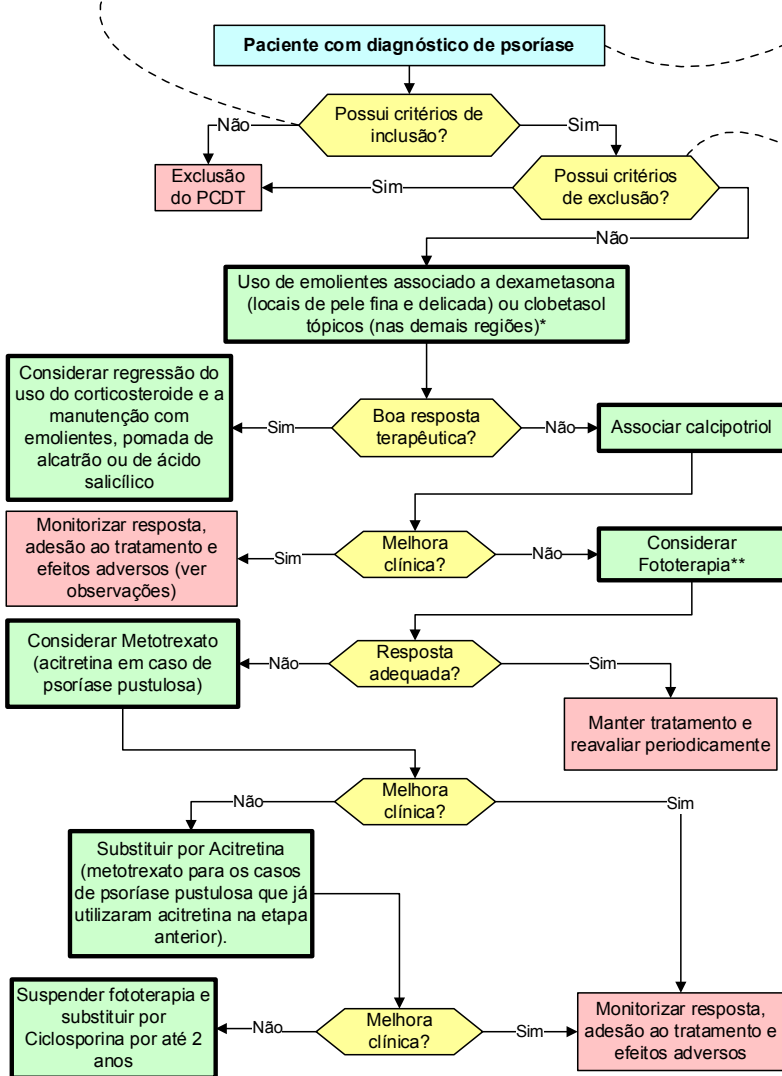
Critérios de inclusão:

- ✓ Diagnóstico de psoríase cutânea tegumentar (qualquer forma de apresentação clínica), e 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
- ✓ Diagnóstico de psoríase cutânea tegumentar moderada a grave, definido por um dos seguintes critérios: escore PASI superior a 10
- ✓ acometimento superior a 10% da superfície corporal; ou DLQI superior a 10
- ✓ Diagnóstico de psoríase palmoplantar resistente a tratamentos tópicos de uso padrão com uso contínuo por 3 meses
- ✓ Diagnóstico de psoríase acometendo áreas especiais resistentes a medicamentos tópicos, análogos da vitamina D e fototerapia com uso contínuo por 3 meses
- ✓ Diagnóstico de psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal

Diagnóstico: clínico + anatomopatológico (casos atípicos ou de dúvida diagnóstica)

Critérios de exclusão:

- ✓ Intolerância ou hipersensibilidade ao medicamento
- ✓ **Para corticosteroides tópicos:** lesões cutâneas virais, fúngicas ou bacterianas; rosácea ou dermatite perioral não controladas
- ✓ **Para calcipotriol:** Hipercalcemia
- ✓ **Para psoraleno mais PUVA:** lúpus eritematoso sistêmico, xeroderma pigmentoso ou porfiria; história de melanoma ou múltiplos cânceres não melanóticos de pele
- ✓ **Para fototerapia com UVB:** pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico ou xerodermapigmentoso
- ✓ **Para acitretina:** gestantes e mulheres com desejo de gestar nos próximos anos; lactantes; pacientes com insuficiência hepática ou renal graves
- ✓ **Para metotrexato:** gestantes e lactantes; cirrose hepática, doença etílica, hepatite ativa, insuficiência hepática, infecções graves, síndromes de imunodeficiência, aplasia ou hipoplasia medular, trombocitopenia ou anemia relevante; úlcera gástrica aguda
- ✓ **Para ciclosporina:** tratamento com PUVA, UVB, metotrexato ou outros imunossupressores, coaltar, história de mais de 200 tratamentos com PUVA e outros tratamentos com radiação; insuficiência renal, hipertensão arterial refratária ou câncer



*Se Psoríase grave ($\geq 20\%$ da superfície corporal ou PASI ≥ 12), encaminhar para serviço especializado de dermatologia e iniciar fototerapia, se disponível.

**Fototerapia está indicada nas seguintes situações:

- ✓ Radiação UVB de banda estreita: 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
- ✓ Fototerapia com PUVA: 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

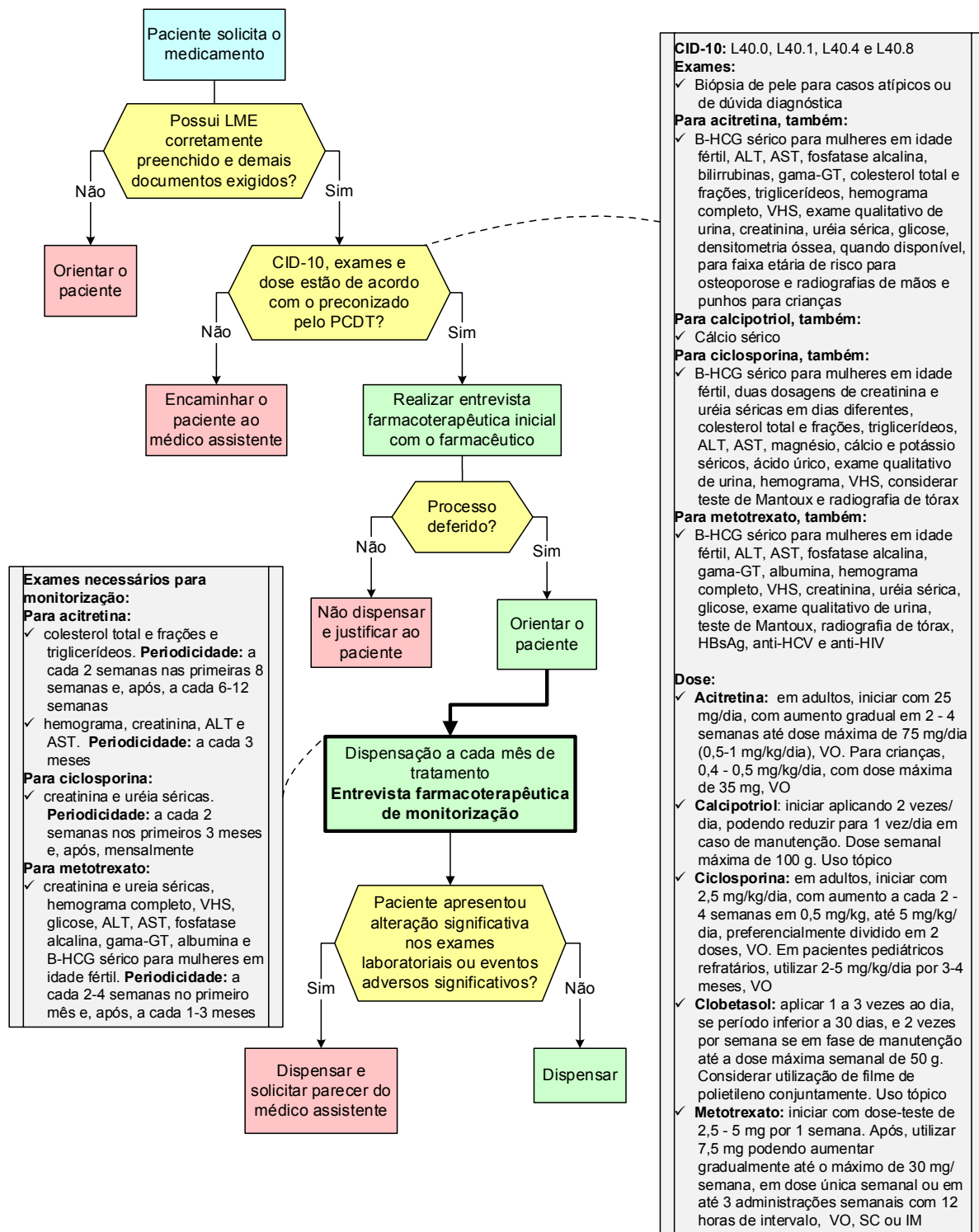
Observações:

Considerar o rodízio de tratamentos com o objetivo de minimizar efeitos adversos e doses acumuladas.

O tratamento sistêmico e fototerapia devem ser utilizados até que ocorra melhora clínica completa ou parcial, sendo instituído tratamento tópico. Em caso de exacerbação, reiniciar tratamento sistêmico de acordo com a resposta prévia, efeitos adversos e uso prolongado de metotrexato e ciclosporina.



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ACITRETINA, CALCIPOTRIOL, CICLOSPORINA, CLOBETASOL E METOTREXATO
PSORÍASE**



Exames necessários para monitorização:

Para acitretina:
 ✓ colesterol total e frações e triglicerídeos. **Periodicidade:** a cada 2 semanas nas primeiras 8 semanas e, após, a cada 6-12 semanas
 ✓ hemograma, creatinina, ALT e AST. **Periodicidade:** a cada 3 meses

Para ciclosporina:
 ✓ creatinina e uréia séricas. **Periodicidade:** a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses e, após, mensalmente

Para metotrexato:
 ✓ creatinina e uréia séricas, hemograma completo, VHS, glicose, ALT, AST, fosfatase alcalina, gama-GT, albumina e B-HCG sérico para mulheres em idade fértil. **Periodicidade:** a cada 2-4 semanas no primeiro mês e, após, a cada 1-3 meses

CID-10: L40.0, L40.1, L40.4 e L40.8

Exames:
 ✓ Biópsia de pele para casos atípicos ou de dúvida diagnóstica

Para acitretina, também:
 ✓ B-HCG sérico para mulheres em idade fértil, ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama-GT, colesterol total e frações, triglicerídeos, hemograma completo, VHS, exame qualitativo de urina, creatinina, uréia sérica, glicose, densitometria óssea, quando disponível, para faixa etária de risco para osteoporose e radiografias de mãos e punhos para crianças

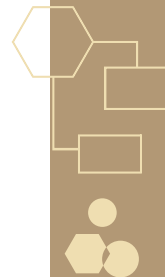
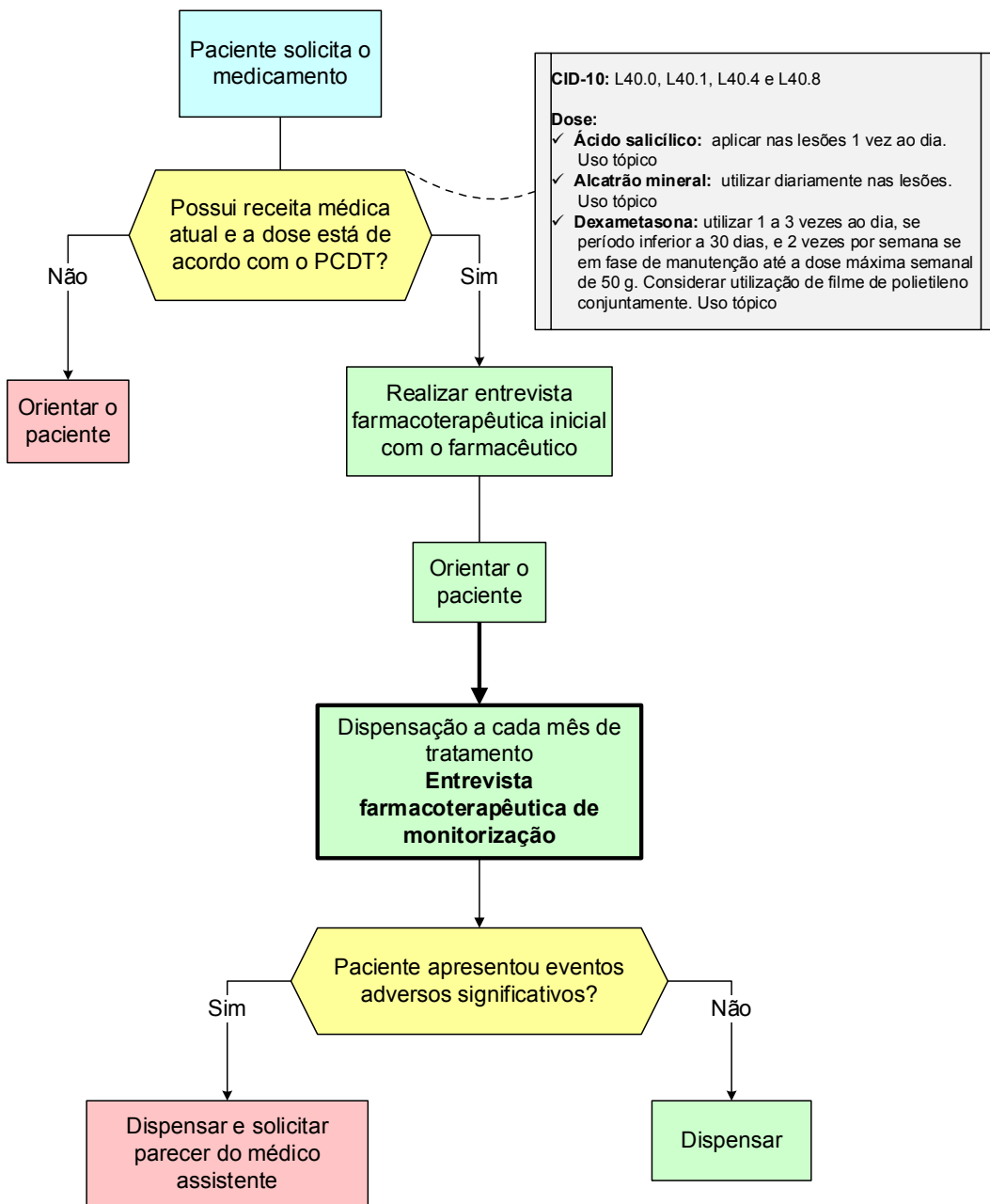
Para calcipotriol, também:
 ✓ Cálcio sérico

Para ciclosporina, também:
 ✓ B-HCG sérico para mulheres em idade fértil, duas dosagens de creatinina e uréia séricas em dias diferentes, colesterol total e frações, triglicerídeos, ALT, AST, magnésio, cálcio e potássio séricos, ácido úrico, exame qualitativo de urina, hemograma, VHS, considerar teste de Mantoux e radiografia de tórax

Para metotrexato, também:
 ✓ B-HCG sérico para mulheres em idade fértil, ALT, AST, fosfatase alcalina, gama-GT, albumina, hemograma completo, VHS, creatinina, uréia sérica, glicose, exame qualitativo de urina, teste de Mantoux, radiografia de tórax, HBsAg, anti-HCV e anti-HIV

Dose:
 ✓ **Acitretina:** em adultos, iniciar com 25 mg/dia, com aumento gradual em 2 - 4 semanas até dose máxima de 75 mg/dia (0,5-1 mg/kg/dia), VO. Para crianças, 0,4 - 0,5 mg/kg/dia, com dose máxima de 35 mg, VO
 ✓ **Calcipotriol:** iniciar aplicando 2 vezes/dia, podendo reduzir para 1 vez/dia em caso de manutenção. Dose semanal máxima de 100 g. Uso tópico
 ✓ **Ciclosporina:** em adultos, iniciar com 2,5 mg/kg/dia, com aumento a cada 2 - 4 semanas em 0,5 mg/kg, até 5 mg/kg/dia, preferencialmente dividido em 2 doses, VO. Em pacientes pediátricos refratários, utilizar 2-5 mg/kg/dia por 3-4 meses, VO
 ✓ **Clobetasol:** aplicar 1 a 3 vezes ao dia, se período inferior a 30 dias, e 2 vezes por semana se em fase de manutenção até a dose máxima semanal de 50 g. Considerar utilização de filme de polietileno conjuntamente. Uso tópico
 ✓ **Metotrexato:** iniciar com dose-teste de 2,5 - 5 mg por 1 semana. Após, utilizar 7,5 mg podendo aumentar gradualmente até o máximo de 30 mg/ semana, em dose única semanal ou em até 3 administrações semanais com 12 horas de intervalo, VO, SC ou IM

**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ÁCIDO SALICÍLICO, ALCATRÃO MINERAL E DEXAMETASONA
PSORÍASE**



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
PSORÍASE

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ___/___/___ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: F M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.2 Tem familiares com a doença? Se sim, qual grau de parentesco?

2.3 Primeira vez que faz tratamento para psoríase?

sim

não → Quais os medicamentos já utilizados e por quanto tempo?

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

sim → Quais? _____

não

2.5 Faz uso de outros medicamentos?

não

sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

sim → Quais? A que medicamentos? _____

não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

PARA ACITRETINA

	Inicial						
Data prevista							
Data realizada							
Hematócrito							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Linfócitos							
Neutrófilos							
VHS (VSG)							
AST/TGO							
ALT/TGP							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							
GGT							
Ureia							
Creatinina							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídeos							
Glicose							
B-HCG (para mulheres em idade fértil)							
EQU							

* a periodicidade varia conforme exame laboratorial: vide protocolo

PARA METOTREXATO

	Inicial						
Data prevista							
Data realizada							
Hematócrito							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Linfócitos							
Neutrófilos							
VHS (VSG)							
AST/TGO							
ALT/TGP							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							
GGT							
Ureia							
Creatinina							
Glicose							
Albumina							
EQU							
Anti- HIV							
Anti-HCV							
Anti-HVB							
B-HCG (para mulheres em idade fértil)							
Teste tuberculínico							

* a periodicidade varia conforme exame laboratorial: vide protocolo



PARA CICLOSPORINA

	Inicial						
Data prevista							
Data realizada							
Hematócrito							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Linfócitos							
Neutrófilos							
VHS (VSG)							
AST/TGO							
ALT/TGP							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							
GGT							
Ureia							
Creatinina							
Magnésio sérico							
Cálcio sérico							
Potássio sérico							
Ácido úrico							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídeos							
EQU							
B-HCG (para mulheres em idade fértil)							
Teste tuberculínico							

* a periodicidade varia conforme exame laboratorial: vide protocolo

3.1 Para acitretina:

3.1.1 Paciente com dor óssea ou redução da mobilidade?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de realização de radiografia. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.2 Se criança, apresentou radiografias de mãos e punhos (pelo menos anualmente)?

sim → Dispensar

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de requisição deste exame (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.3 Se adulto em idade de risco para osteoporose, apresentou densitometria óssea (pelo menos anualmente)?

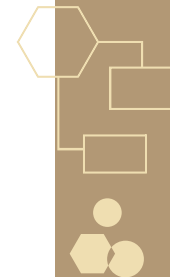
sim → Dispensar

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de requisição deste exame (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.4 Triglicerídeos acima de 800 mg/dL (mesmo com o uso de fibratos)?

sim → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente, pois o medicamento deve ser interrompido pelo risco de pancreatite. Tratamento para dislipidemia deve ser realizado. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

não → Dispensar



3.1.5 Aminotransferases excederam 2 vezes o limite normal?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de aumento da frequência do realização do exame. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.6 Aminotransferases excederam 3 vezes o limite normal?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de redução da dose. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.7 Aminotransferases excederam 5 vezes o limite normal?

não → Dispensar

sim → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente, pois o medicamento deve ser suspenso. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Para metotrexato:

3.2.1 Dose total cumulativa chegou a 3,5-4 g?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de realização de biópsia hepática ou suspensão do metotrexato ou manutenção do tratamento com realização das provas de função hepática. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2.2 Aminotransferases excederam 2 vezes o limite normal?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de aumento da frequência do realização do exame. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2.3 Aminotransferases excederam 3 vezes o limite normal?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de redução da dose. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2.4 Aminotransferases excederam 5 vezes o limite normal?

não → Dispensar

sim → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente, pois o medicamento deve ser suspenso. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Para ciclosporina:

3.3.1 Paciente monitorando pressão arterial?

sim → Passar para a pergunta 3.3.2

não → Aconselhar verificação da pressão arterial periodicamente

3.3.2 Pressão arterial apresentou valores alterados?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

não → Dispensar

3.3.3 Apresentou aumento dos níveis de creatinina igual ou superior a 25% em relação ao exame basal em duas ocasiões diferentes com 2 semanas de intervalo?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose (redução recomendada: 25-50%) (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

não → Dispensar



3.3.4 Níveis de creatinina ainda com alteração no período de 30 dias após ajuste da dose?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para novo ajuste de dose. (redução recomendada: 25-50%) (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

não → Dispensar

3.4 Apresentou exames com valores alterados?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para avaliação da alteração. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

não → Dispensar

3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?

não → Dispensar

sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.5.1

3.5.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.6 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?

não

sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

PSORÍASE

- ACIDO SALICÍLICO ACITRETINA ALCATRÃO MINERAL CICLOSPORINA
 CALCIPOTRIOL CLOBETASOL DEXAMETASONA METOTREXATO

ESTE É UM GUIA QUE CONTEM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO AS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

1 DOENÇA

- É uma doença inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e pode acometer as juntas. Ela pode aparecer de repente ou gradualmente. Em muitos casos, a psoríase aparece e desaparece repetidas vezes com o tempo.
- Ela se caracteriza por placas avermelhadas na pele com escamas branco prateadas secas aderidas a ela. Pode ocorrer em qualquer idade, tanto em homens quanto em mulheres.

2 MEDICAMENTO

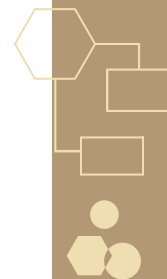
- Estes medicamentos melhoram as lesões, mas não curam a doença.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação da temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário. Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- As pomadas e os cremes devem ser aplicados diretamente nas lesões.
- A solução capilar deve ser aplicada diretamente nas lesões da cabeça.
- **Metotrexato injetável:** este medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- **Ciclosporina:** Controlar a ingestão de alimentos, pois pode influenciar na absorção do medicamento. A solução oral de ciclosporina, em função do sabor, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas. Deve-se evitar a diluição em suco de *grapefruit* e de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina no sangue.



5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dores de cabeça, reações alérgicas na pele, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos (inclusive vacinas) sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou até interromper o tratamento.

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- **Acitretina:** estes medicamentos são totalmente contraindicados na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, mulheres em idade fértil devem procurar orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. E para engravidar você deve esperar pelo menos 3 anos após o final do tratamento. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico. Pacientes em uso de acitretina não devem doar sangue. Complexos vitamínicos (que contenham vitamina A) não devem ser utilizados concomitantemente com acitretina pelo risco de intoxicação.
- **Calcipotriol:** a pomada não deve ser usada no rosto, visto que pode causar irritação da pele. Recomenda-se lavar as mãos após usar o produto e evitar o contato em outras áreas do corpo não afetadas.
- **Ciclosporina:** não interrompa o tratamento de forma abrupta; a redução da dose deve ser feita de forma gradual.
- **Metotrexato:** estes medicamentos são totalmente contraindicados na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, tanto homens quanto mulheres em idade fértil devem procurar orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico. Evite exposição ao sol durante o uso do metotrexato, pois pode causar reações alérgicas na pele.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 EM CASO DE DÚVIDAS

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO **SUS**.

