



Relatório de **recomendação**

Agosto/2021

Nº 652

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Psoríase



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase

Brasília – DF
2021

2021 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Grupo Elaborador (Atualização)

Ana Paula Giacomo Assunção Souza de Jesus – CPCDT/DGITIS

Dalila Fernandes Gomes – CPCDT/DGITIS

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

CONTEXTO

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

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria

de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição da sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

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

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT da Psoríase é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 40, de 18 de setembro de 2020 que incorporou o risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do SUS. Este PCDT apresenta critérios de diagnóstico, métodos de avaliação da gravidade e extensão das lesões, e condutas terapêuticas de acordo com a classificação da psoríase.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 97ª reunião do plenário, realizada nos dias 05 e 06 de maio de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública no 52/2021 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase foi realizada entre os dias 16/06/2021 e 05/07/2021. Foram recebidas 198 contribuições. As contribuições obtidas por meio do relatório foram, em sua maioria, realizadas por pessoa física $n = 188$ (95%). Essas contribuições foram provenientes de profissional de saúde – 102 (54%), paciente – 63 (34%), familiar, amigo ou cuidador de paciente – 12 (6%) e interessado no tema – 11 (6%).

A maioria das pessoas que participaram como pessoa física era branca e do sexo feminino, residente na região sudeste do país e com idade superior a 25 anos.

Das cento e noventa e oito opiniões fornecidas, 146 (74%) avaliaram como muito boa a recomendação preliminar da Conitec, 42 (21%) como boa, 6 (3%) como regular, 4 (2%) como ruim.



As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

Quatorze contribuições anexaram documentos, dessas, dez eram únicas. Todas as contribuições tiveram seu conteúdo analisado. A descrição dos anexos compreendem contribuição para alteração de texto que descreve que os anti-IL 17 correspondem à classe de maior eficácia no tratamento da psoríase cutânea (página 29), sendo informado que o risanquizumabe possui evidências recentemente publicadas que suportam seu enquadramento entre os tratamentos com mais altos níveis de eficácia disponíveis aos pacientes do SUS; contribuições sobre correções ortográficas; solicitação de incorporação do ustequinumabe e o secuquinumabe como primeira linha de tratamento da psoríase cutânea pediátrica; referências bibliográficas sobre o uso de ustequinumabe para o tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em crianças maiores de 6 anos e adolescentes; bula do secuquinumabe; solicitação de inclusão do PASI 90 (melhora de 90% em relação ao escore PASI inicial) como uma dos desfechos mais adequados para avaliação de efetividade no tratamento da psoríase, inclusão do secuquinumabe para uso pediátrico, conforme indicado em bula; contribuição solicitando total autonomia do médico para decidir a melhor opção de tratamento; contribuição informando a necessidade de revisão da escolha de anti-TNF como primeira opção de tratamento da psoríase no adulto e na infância, considerando que esta escolha é questionável sabendo-se da alta endemicidade da tuberculose e número de casos no Brasil; e contribuição solicitando ampliação do acesso a medicamentos biológicos e a flexibilização de etapas de tratamento conforme as necessidades individuais de cada paciente.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec <http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2021-encerradas>.

Quadro I. Sumarização das contribuições da Consulta Pública nº 52/2021.

Contribuições	Resposta
Casos especiais	
Tuberculose Solicitação de maior esclarecimento sobre a recomendação de conduta para a dispensação de medicamento biológico em caso de pacientes	O PCDT recomenda a investigação de tuberculose antes do início do tratamento com medicamento biológico, bem como a quimioprofilaxia em casos de tuberculose.

Contribuições	Resposta
<p>que apresentam exame de IGRA ou PPD positivo, sem tuberculose ativa e com raio X normal.</p> <ul style="list-style-type: none"> A contribuição destacou que o PCDT deve esclarecer que, quando necessário, o médico deve recomendar o tratamento da tuberculose antes da administração do medicamento biológico. Também foi informado que o Protocolo deve esclarecer sobre a necessidade de novos laudos comprobatórios de tuberculose para que o médico possa receitar medicamento biológico. 	<p>Contudo, para maior clareza do texto, foi acrescentado no item 7 (Casos Especiais) recomendações detalhadas sobre o uso de medicamentos biológicos em caso de suspeita de tuberculose.</p>
Tratamento	
<p>Linhas e etapas de tratamento</p> <p>Solicitação de alteração do PCDT referente às linhas (etapas) de tratamento, colocando todos os medicamentos biológicos na mesma etapa de tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> Contribuições destacando que o médico deva ter total autonomia para decidir qual a melhor opção de tratamento para cada paciente. Por isso todos os biológicos incorporados no SUS para tratamento de psoríase em placas moderada a grave devem estar na mesma etapa de tratamento. Contribuições destacando que é importante recomendar o uso do risanquizumabe já na primeira etapa de tratamento com medicamentos biológicos, e não apenas na falha do adalimumabe. Foi informado que o adalimumabe apresenta muita falha terapêutica, e que o risanquizumabe envolve um menor número de doses, menor uso dos serviços de saúde, menor risco de complicações infecciosas graves e melhor NNT para PASI 75, PASI 90 e PASI 100. Contribuições solicitando que o secuquinumabe e ustequinumabe sejam recomendados na primeira linha de tratamento da psoríase. Manifestação destacando que os medicamentos anti-interleucinas (risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe) apresentados na segunda linha de tratamento têm eficácia superior e melhor perfil de segurança que o medicamento anti-TNF (adalimumabe). Contribuição solicitando alteração no fluxograma de tratamento, sendo informado que o secuquinumabe e ustequinumabe devem ser apresentados na 	<p>De acordo com o item 8 (Tratamento) do PCDT, para o tratamento da psoríase moderada a grave é recomendado na primeira linha de tratamento sistêmico o uso de medicamentos sintéticos (metotrexato, acitretina e ciclosporina). Em caso de falha destes, os medicamentos biológicos estão indicados na segunda linha de tratamento.</p> <p>O uso do adalimumabe está recomendado como primeira etapa de segunda linha após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao uso dos medicamentos sintéticos (metotrexato, acitretina e ciclosporina), e o secuquinumabe, ustequinumabe ou risanquizumabe na segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.</p> <p>Portanto, as linhas e etapas de tratamento não foram alteradas.</p>

Contribuições	Resposta
<p>segunda linha de tratamento, após falha dos MMCD sintéticos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Foi informado que os <i>guidelines</i> europeus e norte-americanos não fazem distinção entre o uso de medicamentos biológicos. • Contribuição sugerindo que os medicamentos biológicos estejam na primeira linha de tratamento da psoríase, antes das terapias convencionais. 	
<p>Guselcumabe</p> <p>Solicitações de inclusão do medicamento guselcumabe no PCDT.</p>	<p>O medicamento guselcumabe não foi avaliado pela Conitec para o tratamento da psoríase.</p>
<p>Ixequizumabe</p> <p>Solicitações de inclusão do ixequizumabe no PCDT.</p>	<p>O medicamento ixequizumabe não foi incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe, seguindo recomendação da Conitec publicada por meio da PORTARIA SCTIE/MS Nº 27, DE 19 DE AGOSTO DE 2020. O relatório de recomendação nº 535, de agosto de 2020 está disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_IXequizumabe_PSORIASE_SEC_535_27_2020_FINAL.pdf.</p> <p>Portanto, não foi incluído no PCDT.</p>
<p>Infliximabe</p> <p>Solicitação de inclusão do infliximabe no PCDT.</p>	<p>O medicamento infliximabe não foi incorporado ao SUS para o tratamento da psoríase. O medicamento foi avaliado em 2012 e 2018 pela Conitec.</p> <p>O relatório de recomendação nº 13 de outubro de 2012 está disponível em http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Biologicos-Psoriase-final.pdf.</p> <p>O relatório de recomendação nº 385 de outubro de 2018 está disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_PSORIASE.pdf.</p> <p>Portanto, não foi incluído no PCDT.</p>
<p>Pomadas e hidratantes</p> <p>Solicitação de inclusão de pomadas e hidratantes no PCDT.</p>	<p>O tratamento tópico está recomendado no PCDT para todos os casos de psoríase. No Protocolo está recomendado o uso de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ácido salicílico: pomada a 50 mg/g (5%) • Alcatrão mineral: pomada a 10 mg/g (1%)

Contribuições	Resposta
	<ul style="list-style-type: none"> • Clobetasol: creme a 0,5 mg/g (bisnaga com 30 g) e solução capilar a 0,5 mg/g (frasco com 50 g) • Dexametasona: creme a 1 mg/g (0,1%) • Calcipotriol: pomada a 50 mcg/g (0,005%)
<p>Pomada em associação (calcipotriol + betametasona)</p> <p>Solicitação de inclusão do calcipotriol + betametasona (daivobet gel) para uso tópico no PCDT.</p>	<p>A associação medicamentosa calcipotriol + dipropionato de betametasona (Daivobet®) não foi incorporada ao SUS para o tratamento da psoríase, seguindo recomendação da Conitec publicada por meio da PORTARIA Nº 41, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012.</p> <p>O relatório de recomendação nº 9, de outubro de 2012 está disponível em http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Daivobet-Psoríase-final.pdf.</p> <p>Portanto, não foi incluído no PCDT.</p>
<p>Secuquinumabe e ustequinumabe para crianças e adolescentes</p> <p>Solicitações de incorporação do secuquinumabe e ustequinumabe para o tratamento da psoríase em crianças e adolescentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contribuição informou que secuquinumabe e ustequinumabe foram aprovados pela Anvisa para uso em pacientes pediátricos com psoríase. • Contribuição enviou referências bibliográficas sobre estudos que avaliaram o uso de secuquinumabe e ustequinumabe para o tratamento da psoríase em crianças e adolescentes. 	<p>O secuquinumabe e ustequinumabe foram avaliados pela Conitec apenas para a população adulta. Avaliações do secuquinumabe e ustequinumabe para crianças e adolescentes poderão ser realizadas, e caso a tecnologia seja incorporada poderá ser recomendada em versões posteriores desse PCDT.</p>
<p>Alteração de etapa do adalimumabe</p> <p>Manifestação destacando que, assim como na versão anterior do PCDT, o adalimumabe permanece na primeira linha de tratamento da psoríase grave. Neste sentido, foi apontado que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O adalimumabe é menos eficaz do que risanquizumabe e secuquinumabe. • O adalimumabe é um anti-TNF, medicamento que aumenta o risco de tuberculose. • O uso de medicamentos biológicos menos eficazes traz maior risco de falha secundária. • Foram enviadas referências bibliográficas que compararam o uso de risanquizumabe, 	<p>O adalimumabe foi incorporado ao SUS, por meio da PORTARIA Nº 50, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018, na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha de tratamento da psoríase. Os demais medicamentos biológicos recomendados no PCDT (secuquinumabe, ustequinumabe e risanquizumabe) foram incorporados ao SUS na segunda etapa de tratamento após falha da primeira etapa da segunda linha de tratamento da psoríase.</p> <p>Novas avaliações do adalimumabe visando a alteração de linha de tratamento poderão ser realizadas. Caso a tecnologia seja incorporada</p>

Contribuições	Resposta
<p>ustequinumabe e secuquinumabe com adalimumabe para o tratamento da psoríase moderada a grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contribuição destacou que a escolha de anti-TNF como primeira opção de tratamento da psoríase é questionável devido à alta endemicidade da tuberculose no Brasil. 	<p>poderá ser recomendada em versões posteriores desse PCDT.</p> <p>Portanto, as linhas e etapas de tratamento não foram alteradas.</p>
<p>Inclusão do PASI 90 para avaliação da efetividade do tratamento da psoríase</p> <p>Solicitações de inclusão do PASI 90 (melhora de 90% em relação ao escore PASI inicial) como uma das medidas mais adequadas para avaliação de efetividade no tratamento da psoríase, uma vez que alcançar a resolução completa dos sinais e sintomas cutâneos tem sido definido, tanto pelas sociedades médicas quanto pelas agências regulatórias, como o objetivo a ser atingido no tratamento de pacientes com psoríase.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contribuição destacou que é importante considerar o PASI 90 como meta terapêutica no tratamento da psoríase. Foi destacado que o consenso brasileiro de psoríase 2020, atualizou a meta terapêutica a ser atingida nos pacientes em tratamento com biológicos para PASI 90 ou PASI absoluto <3. 	<p>Os tratamentos propostos neste Protocolo têm por objetivo a redução do escore PASI em no mínimo 75% (escore PASI75) ou do <i>Dermatology Life Quality Index</i> (DLQI) com escore igual ou inferior a 5.</p>
<p>Correção sobre os anti-IL 17</p> <p>Solicitação de correção no texto (página 29) que descreve que atualmente os anti-IL 17 (secuquinumabe) é a classe de fármaco de maior eficácia no tratamento da psoríase cutânea. Foi informado que risanquizumabe possui evidências recentemente publicadas que suportam seu enquadramento entre os tratamentos com mais altos níveis de eficácia disponíveis aos pacientes do SUS e, portanto, sugere-se adequação do comentário da página 29.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na contribuição foi informado que as publicações que suportam esta informação não são as mais recentes e não incluíram risanquizumabe entre os tratamentos avaliados. • Na contribuição foi informado que os últimos dados publicados enquadram risanquizumabe entre os medicamentos com mais alta taxa de resposta no tratamento da psoríase cutânea, superior ao metrotexato e demais biológicos atualmente disponíveis neste PCDT. Foram 	<p>Os estudos que embasaram a informação de superioridade do secuquinumabe foram publicados entre 2015 e 2017 e não incluíram na comparação o risanquizumabe. Neste sentido, foram verificadas novas evidências científicas e identificado que o risanquizumabe possui maior eficácia no tratamento da psoríase.</p> <p>Portanto, o texto foi alterado.</p>

Contribuições	Resposta
<p>enviadas duas metanálises e um ensaio clínico randomizado.</p>	
Fármacos – Forma de administração	
<p>Esquema de administração do ustequinumabe</p> <p>Solicitação de correção do esquema de administração do ustequinumabe (ajuste de dose).</p> <ul style="list-style-type: none"> A contribuição destacou que de acordo com o PCDT, o esquema de administração do ustequinumabe se inicia com 45 mg nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, é recomendada a dose de 90 mg. Em casos de perda de resposta terapêutica, a dose pode ser aumentada para 90 mg a cada 8 semanas. No entanto, em relação ao ajuste de dose, a bula do ustequinumabe informa que para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas. Além disso, para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, uma dose de 90 mg a cada 8 semanas pode ser considerada. Portanto, a contribuição informa que o PCDT não deixa claro que para ajuste de dose pode ser utilizado o esquema de 90 mg a cada 12 semanas, o que tem gerado dúvidas entre prescritores e as regionais de saúde. 	<p>Conforme informado na consulta pública, a bula do ustequinumabe recomenda o ajuste de dose para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, neste caso pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas. O ajuste de dose também é recomendado para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, neste caso uma dose de 90 mg a cada 8 semanas pode ser considerada.</p> <p>Portanto, foram realizadas alterações no esquema de administração do ustequinumabe.</p> <p>Nova redação: “A via de administração é subcutânea e o esquema de administração se inicia com 45 mg nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, usar dose de 90 mg nos mesmos intervalos de tempo. Em casos de perda de resposta terapêutica, para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas. Para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, uma dose de 90 mg a cada 8 semanas pode ser considerada”.</p>
Outras correções	
<p>Correção ortográfica</p> <p>Solicitação de correção ortográfica da palavra risanquizumabe na página 15 (critérios de exclusão) e página 30 (fármacos).</p>	<p>Correção realizada no texto.</p>

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na reunião do plenário realizada nos dias 04 e 05 de agosto de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 648/2021.



DECISÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 18, DE 14 DE OUTUBRO DE 2021.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a psoríase no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação no 620/2021 e 652/2021 e os relatórios de recomendação no 625 - Junho de 2021 e no 652 - Agosto de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase. Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da psoríase, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da psoríase.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria Conjunta SAES/SCTIES/MS no 10, de 06 de setembro de 2019, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 176, de 11 de setembro de 2019, seção 1, página 216.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

Secretário de Atenção Especializada à Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos Em Saúde

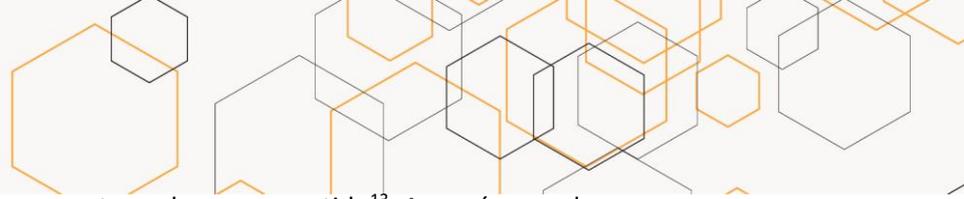
1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que apresenta predominantemente manifestações cutâneas, ungueais e articulares. Costuma ter características clínicas variáveis e um curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial^{1,2}, com sua prevalência variando muito entre os países³. No Brasil, os dados disponíveis do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia mostram que 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. Estudo mais recente, realizado por consulta telefônica, mostrou uma prevalência de 1,31% de uma amostra de 8.947 pessoas em 3.002 residências pesquisada⁴.

Pode ser uma doença incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator que dificulta a inserção social - quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriaca^{5,6}. A fisiopatologia não está completamente elucidada, sendo a psoríase classificada como uma doença autoimune. O papel de mecanismos imunitários é documentado pela presença de linfócitos T ativados e macrófagos, bem como pela resposta a terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios, como as citocinas, fator de necrose tumoral alfa, interferona gama, endotelina-1 e eicosanoides, entre outros, também foi verificada⁷.

A predisposição genética é um fator relevante na gênese da psoríase. A herança é poligênica, com risco de cerca de 10 vezes maior para parentes 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^{8,9}. A doença leva ao aumento da morbidade, influenciando negativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados e ocasiona significativo impacto para o sistema de saúde¹⁰.

A psoríase caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, de dimensões variadas, com bordas bem delimitadas e graus variáveis de acúmulo de escamas. As escamas são branco-prateadas, secas e aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas^{11,12}. As lesões na forma de placas (psoríase vulgar) são simétricas e localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, couro cabeludo e região



lombossacra. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido¹³. A psoríase pode ocorrer em qualquer idade. Geralmente tem início entre a terceira e quarta décadas de vida^{2,5,14}, mas alguns estudos descrevem uma ocorrência bimodal, com picos até os 20 anos e após os 50 anos¹⁵. A distribuição entre os sexos é semelhante^{14,16}.

As formas clínicas da psoríase têm características peculiares, mas podem ser sobrepostas e estar ou não associadas à artrite psoriásica¹⁶: 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%)^{13,17}. Cerca de 80% dos casos são considerados leves a moderados e melhoram com tratamento tópico^{11,18}; os casos considerados graves correspondem a 20%-30% e frequentemente necessitam de terapêutica sistêmica. A 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 esteroidais), entre outros^{11,19}.

Há uma série de comorbidades associadas à psoríase, entre elas o alcoolismo, depressão, obesidade, diabete melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide²⁰⁻²³. Além disso, pacientes com psoríase têm um risco aumentado, embora pequeno, para o desenvolvimento de câncer, principalmente câncer não melanótico de pele, linfoma e câncer de pulmão²⁴⁻²⁶. Foi observado que pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem em média mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas²⁷. Esses dados indiretos sugerem essa doença que não está limitada à pele e que, por ser uma doença crônica imunitariamente mediada, o aumento na morbimortalidade associado à psoríase possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico²⁸.

Já a artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória com padrão proliferativo, que geralmente se apresenta com fator reumatoide negativo e acompanha a psoríase cutânea²⁹. Nos Estados Unidos, sua prevalência varia de 0,1%-0,25%. Cerca de 20%-30% dos pacientes com psoríase irão desenvolver artrite psoriásica, mas não há como prever esses casos³⁰. Cerca de 84% dos pacientes com artrite psoriásica desenvolvem lesões cutâneas em média 12 anos antes da artrite³¹. A artrite



psoriaca possui tratamento distinto, contando com o seu Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico, do Ministério da Saúde.

Suscetibilidade genética

O padrão de herança da psoríase é poligênico. A probabilidade de desenvolver psoríase é maior em familiares de primeiro grau de pacientes com a doença: o risco é de 20% se um genitor é afetado e de 75% se ambos os genitores são afetados. Se um gêmeo homozigótico é afetado, há um risco de 55% do outro gêmeo também desenvolver psoríase^{8,32}. 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 HLA¹⁵.

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^{9,32}. É importante salientar que alguns genes relacionados com a psoríase também se associam a outras doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, colite e diabetes melito^{33,34}.

Fisiopatologia

Até a década de 1970, acreditava-se que a psoríase era causada pelo aumento da proliferação e pela diferenciação alterada dos queratinócitos. A base dessa proposição eram os achados histopatológicos das lesões^{35,36}, que são hiperqueratose com paraqueratose e acantose epitelial, associadas à infiltração de células inflamatórias na derme e epiderme, e alongamento das papilas dérmicas com dilatação dos capilares (10).

Entre os anos 1980 e 1990, foi postulado que células T ativadas estavam envolvidas de maneira dominante na iniciação e manutenção da psoríase. Essa hipótese foi fundamentada na observação de respostas positivas a terapias que combatem as 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 cobaias⁷.

Outros mediadores têm sido ligados à psoríase: T-helper-17 e células T regulatórias, macrófagos, células dendríticas (CD), sinal de transdução de queratinócitos e novas citocinas incluindo as interleucinas (IL) 22, IL 23 e IL 20. Tal fato leva a crer que sua patogênese se dá por estágios e, em cada um deles, diferentes tipos de células desempenham um papel dominante. De acordo

com esse modelo, o início da doença é similar a uma reação imunitária, que é composta por três fases: de sensibilização, silenciosa e efetora⁷. Durante a fase de sensibilização, as CD apresentam antígenos que induzem a formação de células Th17 e T1 que futuramente terminarão por causar a 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 imunitárias, ativação de células imunitárias cutâneas e resposta queratinocítica. Após um tratamento de sucesso, a fase efetora se transpõe para uma fase silenciosa e, após um período variável, tem início uma nova fase efetora que representa a recidiva clínica⁷.

Impacto na qualidade de vida

A psoríase tem relevante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Há evidências de que o prejuízo físico e mental é comparável ou maior do que o experimentado por pacientes de outras doenças crônicas, como o câncer, artrite, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia, diabetes melito e depressão¹⁰. A psoríase é associada a um risco elevado de comorbidades psiquiátricas, como ansiedade, depressão e ideações suicidas, e os pacientes adotam mais frequentemente atitudes de esquiva, fuga e autocontrole quando comparados com os pacientes com outras dermatoses crônicas^{6,37}. O prejuízo na qualidade de vida pode ser significativo mesmo em caso de pacientes com áreas pequenas de acometimento (por exemplo, palmas das mãos e plantas dos pés)³⁸. O impacto na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos³⁹. As comorbidades psiquiátricas podem piorar o curso da psoríase, e o tratamento da depressão pode trazer benefícios clínicos no controle da psoríase. Dessa forma, terapias de suporte, como a psicoterapia, tornam-se relevantes no controle da doença^{40,41}.

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

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da psoríase. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 2**.

2. METODOLOGIA

A descrição da metodologia científica do presente PCDT (questões de pesquisa definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo, elaboração das estratégias de busca, e as

tabulações dos dados das características dos participantes, características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança, quando aplicável) encontra-se detalhada no APÊNDICE metodológico do PCDT.

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 deve ser feito com eczemas, micoses, lúpus cutâneo, líquen plano, micose fungoide, parapsoríase em placas, pitiríase rubra pilar, pitiríase rósea, doença de *Bowen* e sífilis secundária⁴².

No início da formação da placa psoriásica, há edema dérmico, ectasia de vasos da papila dérmica e infiltrado perivascular composto de células T, CD8, monócitos e macrófagos. Posteriormente, a densidade do infiltrado celular aumenta, e células CD8 positivas e granulócitos neutrofílicos são encontrados na epiderme, formando os microabcessos de Munro, característicos da psoríase^{43,44}.

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 imunitárias aos locais afetados, mantendo ativo o ciclo da doença^{8,33}.

Um método classificatório 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 médica⁴⁵. O paciente recebe um escore de 0-6, que corresponde à gravidade das lesões, assim designada:

- Escore 6 - Psoríase grave;
- Escore 5 - Psoríase moderada a grave;
- Escore 4 - Psoríase moderada;
- Escore 3 - Psoríase leve a moderada;
- Escore 2 - Psoríase leve;
- Escore 1 - Psoríase quase em remissão; e
- Escore 0 - Remissão completa.

Em relação à qualidade de vida, um relevante método de avaliação é o Índice de Qualidade de Vida Dermatológico (DLQI) - instrumento validado para uso no Brasil (**Apêndice 1**)⁴⁶. Trata-se de um questionário de 10 itens que avalia o impacto de doenças cutâneas 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 tanto melhor a qualidade de vida quanto menor o escore. Uma redução de 5 pontos no escore total tem demonstrado significância clínica como desfecho positivo de uma intervenção terapêutica⁴⁶.

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 (PASI igual ou inferior a 10) e moderada a grave (PASI superior a 10) e tem sido utilizado como desfecho principal de estudos clínicos que avaliam a eficácia de tratamentos para psoríase pela comparação dos resultados obtidos antes, durante e após as intervenções^{47,48}.

O índice mais frequentemente utilizado para documentar a efetividade de terapias individuais da psoríase extensa é o PASI-75, que representa melhora superior a 75% do escore medido pelo PASI. O PASI é considerado menos sensível em pacientes com acometimento de menos de 10% da superfície corporal e é sub-utilizado na prática clínica por sua complexidade⁴⁹, 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

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

Adaptado de Feldman SR e Krueger GG).⁵⁰

Quadro 2 - Cálculo do Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

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)				

Adaptado de Feldman SR e Krueger GG),⁵⁰

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

** Baseado no Quadro 1.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de psoríase cutânea tegumentar leve com qualquer forma de apresentação clínica definida por um dos seguintes critérios⁵¹:

- escore PASI igual ou inferior a 10;

- acometimento igual ou inferior a 10% da superfície corporal; ou
- *Dermatology Life Quality Index* (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 acometendo extensamente o aparelho ungueal (onicólise ou onicodistrofia em ao menos duas unhas);
- psoríase palmo-plantar 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; ou
- psoríase que acomete outras áreas especiais, como genitália, rosto, couro cabeludo e dobras, resistentes a medicamentos tópicos, tais como corticosteroides e análogos da vitamina D e fototerapia com uso contínuo por 3 meses.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que não tenham o diagnóstico de psoríase ou que tenham o diagnóstico de artrite psoriática, que dispõe de protocolo específico, do Ministério da Saúde.

Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas (**Quadro 3**) ao uso do respectivo medicamento preconizado ou procedimento preconizados neste Protocolo.

Quadro 3 - Contraindicações absolutas dos fármacos e procedimentos utilizados no tratamento da psoríase

Fármaco/Procedimento	Contraindicações absolutas
Corticosteroides tópicos ⁵²⁻⁵⁴	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Clobetasol creme</u>: infecções cutâneas não tratadas, rosácea, acne vulgar, prurido sem inflamação, prurido genital e perianal, dermatite perioral, dermatoses e dermatite em crianças com menos de 1 ano de idade; - <u>Clobetasol solução capilar</u>: infecções do couro cabeludo; - <u>Dexametasona creme</u>: tuberculose da pele, varicelas, infecção por fungo ou herpes simples.



Fármaco/Procedimento	Contraindicações absolutas
Calcipotriol ⁵⁵	– Hipercalcemia.
Psoraleno mais fototerapia com ultravioleta A (PUVA) e Fototerapia com ultravioleta B (UVB)	– Xerodermapigmentoso, albinismo e dermatoses fotossensíveis (como lúpus eritematoso sistêmico); – História de melanoma ou múltiplos cânceres não melanóticos de pele.
Acitretina ⁵⁶	– Gestação, lactação e concepção; – Insuficiência hepática ou renal graves; – Hipertrigliceridemia grave (triglicérides acima de 800 mg/dL); – Etilismo.
Metotrexato (MTX) ⁵⁷	– Gestação, lactação e concepção (homens e mulheres); – Insuficiência hepática e renal graves; – Síndromes de imunodeficiência; – Discrasias sanguíneas (hipoplasia medular, leucopenia, trombocitopenia ou anemia).
Ciclosporina ⁵⁸	– Tratamento com Fototerapia UVB e PUVA.
Adalimumabe e etanercepte ^{59,60}	– Insuficiência cardíaca congestiva classes III e IV de NYHA; – Tuberculose ativa; – Infecções ativas (sepse e infecções oportunistas).
Risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe ⁶¹⁻⁶³	– Tuberculose ativa; – Outras infecções ativas.

7. CASOS ESPECIAIS

De forma geral, o uso de medicamentos, principalmente os medicamentos biológicos, deve ser considerado individualmente, com uma rigorosa avaliação do risco-benefício nos seguintes casos (ver em 8. Monitorização):

- a) História de lúpus eritematoso sistêmico, doenças inflamatórias intestinais, esclerose múltipla ou outras doenças desmielinizantes;
- b) doenças malignas (excluindo carcinoma basocelular e neoplasias tratadas há mais de 10 anos), estados cito ou histopatológicos de pré-malignidade ou doenças linfoproliferativas;
- c) gestantes, lactantes e mulheres em idade fértil;
- d) tuberculose;
- e) outras infecções;
- f) vacinações;
- g) uso de outros medicamentos; e
- h) crianças.

Quanto à gestação, a fototerapia com psoraleno mais radiação UVA (PUVA) quando utilizada durante a gestação, pode ocorrer baixo peso do bebê ao nascimento. Não foram observadas

malformações congênitas. O tratamento tópico tem baixa absorção quando aplicado em pequenas áreas, mas pode ser detectado sistemicamente se grandes extensões de pele forem tratadas.

A ciclosporina não parece ser teratogênica mas pode aumentar o risco de complicações na gravidez como prematuridade, baixo peso ao nascimento e pré-eclâmpsia⁶⁴. Sua classificação na FDA (*Food and Drug Administration*, dos EUA) é na categoria C e, por não ser mutagênica, parece ser a melhor opção entre os medicamentos sistêmicos não biológicos para o tratamento da psoríase grave em gestantes⁶⁴. Entretanto, seu uso na gravidez deve ser restrito a casos em que os benefícios superem os riscos e a contracepção é recomendada para mulheres em idade fértil que estejam recebendo ciclosporina. A amamentação é contraindicação relativa, devendo ser evitada pelo risco de imunossupressão do lactente⁶⁴.

Para o uso de medicamento biológico, a gravidez deve ser descartada, e uma contracepção eficaz deve ser garantida a todas as mulheres em idade fértil e mantida até 5 meses após a interrupção do tratamento com adalimumabe e até 15 semanas após a interrupção do ustequinumabe. Em casos de gravidez em vigência do tratamento, este deve ser suspenso, a menos que os benefícios sejam superiores ao risco.

Quanto à tuberculose, os medicamentos biológicos podem predispor à ativação de tuberculose latente e levar ao desenvolvimento de formas graves de tuberculose e culminar com o óbito³⁷. Este risco, de reativação de tuberculose, é maior com os anti-TNF, principalmente no caso dos anticorpos monoclonais (como adalimumabe e infliximabe), podendo ser até 6 vezes maior, de acordo com dados de vigilância pós-comercialização⁶⁵. Estes casos podem aparecer precocemente ou tardiamente durante o tratamento e costumam ser casos de tuberculose extrapulmonar e disseminada³⁷. Ademais, pacientes com psoríase e indicação de terapia com medicamento biológico e com tuberculose latente não devem usar anti-TNF como primeira opção terapêutica^{65,66}. Fármacos como o etanercepte, que é uma proteína de fusão, trazem um risco menor de reativação de tuberculose⁶⁵.

Antes do início do uso de medicamento biológico e com o objetivo de planejar adequadamente o tratamento, deve-se pesquisar a ocorrência de tuberculose (TB) ativa e infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb). Além do exame clínico para a avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax em PA e perfil e prova tuberculínica (PT) com o *purified protein*

derivative – PPD. O IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) pode ser solicitado para aqueles pacientes que atenderem os critérios de indicação específicos para a realização deste exame aprovados na sua portaria de incorporação.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com $PT \geq 5$ mm, ou positividade ao IGRA, alterações radiográficas compatíveis com tuberculose prévia não tratada ou contato próximo com caso de tuberculose. O esquema de tratamento da TB ativa e ILTB deve seguir o Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Preconiza-se o início do uso de medicamento biológico após 1 mês do início do tratamento de ILTB e concomitantemente ao tratamento da TB ativa.

Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT de pacientes com $PT \geq 5$ mm e de pacientes que receberam o tratamento de ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

É desnecessário repetir o tratamento da ILTB em pacientes que receberam o tratamento de ILTB (em qualquer momento da vida), bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato).

Enquanto estiver em uso de medicamento biológico, o paciente deve ser acompanhado periodicamente para monitorar sinais e sintomas de TB. Pacientes com $PT < 5$ mm necessitam repetir a PT anualmente. Não há necessidade de repetir a radiografia simples de tórax, caso não haja suspeita clínica de TB.

Em virtude do maior risco para o uso do adalimumabe, é necessária rigorosa e detalhada avaliação dos pacientes quanto ao seu histórico de tuberculose, identificação de uma possível exposição prévia a pessoas com tuberculose ativa, viagens a áreas com alto risco de tuberculose e tratamento prévio ou atual com imunossuppressores⁵⁹. Em casos de alto risco, a terapia com ustequinumabe, secuquinumabe ou risanquizumabe pode ser considerada.

Quanto a outras infecções, os pacientes em uso de medicamento biológico devem ser monitorados para infecções em visitas de rotina com anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Em caso de suspeita de evento infeccioso, o tratamento deve ser suspenso, pelo

menos temporariamente. Em pacientes idosos os efeitos adversos são mais comuns e as infecções costumam adquirir uma evolução mais grave.

Pacientes com infecções graves recorrentes, com alto risco para infecção e com uso concomitante de outros imunossuppressores devem ser rigorosamente avaliados quanto ao uso de medicamento biológico devido ao risco aumentado de desenvolvimento e exacerbação de infecções.

Quanto a vacinações, vacinas com agentes vivos são contraindicadas na vigência do uso de qualquer medicamento biológico, no caso do adalimumabe, este deve ser interrompido três meias-vidas (6 semanas) antes da vacina.

Quanto ao uso de outros medicamentos, 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 esteroidais¹⁹ devem ter seus casos discutidos multidisciplinarmente, com vistas à troca de classe farmacêutica para o 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.

Quanto às crianças, existem evidências de que acitretina, MTX e ciclosporina podem ser usados como fármacos de primeira linha com boa eficácia e baixa incidência de efeitos adversos nos casos de pacientes pediátricos com psoríase. A acitretina teria melhor eficácia nos casos de psoríase em placas, pustular e palmo-plantar; o MTX, nas formas gutata e em placas; e a ciclosporina, nas formas eritrodérmica e palmo-plantar⁶⁷. Ainda em crianças, se houver falha à terapia de primeira linha supracitada, a utilização de etanercepte⁶⁸ deve observar a recomendação da Conitec⁶⁹

8. TRATAMENTO

A psoríase é uma doença crônica e incurável. A maioria dos pacientes necessita de seguimento e controle vitalício das lesões⁷⁰. O objetivo do tratamento é a 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 intervenções para obter melhora clínica rápida e controle da doença em longo prazo^{70,71}. Além do uso de medicamentos, já foi comprovado que intervenções não cirúrgicas para a perda de peso estão associadas à redução da gravidade da psoríase em pacientes com sobrepeso ou obesidade. No entanto, não há protocolo estabelecido que demonstre qual a dieta ou atividade física mais recomendadas, nem o alvo de perda de peso a partir do qual haja melhora para a psoríase³.

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

Tratamento Tópico

Os medicamentos tópicos são administrados diretamente sobre as lesões cutâneas e estão indicados para todos os casos de psoríase. Tópicos ceratolíticos, emolientes, corticoides tópicos e inibidores da calcineurina estão entre os fármacos utilizados. Os tratamentos tópicos também podem ser utilizados como adjuvantes da terapia sistêmica e na manutenção do tratamento após a redução da dose ou sua suspensão¹⁸.

O uso de emolientes é o tratamento comprovado de manutenção após o uso de curso de corticosteroides tópicos, reduzindo taxas de recidiva e xerose em pacientes com psoríase leve⁷². São apresentados em cremes e pomadas com ureia ou creme/loção *lanette*, com concentração que varia de 5%-20% de acordo com o tipo de pele, grau de descamação e xerose. O ácido salicílico também pode ser utilizado como queratolítico (3%-6%), isolado em óleo e vaselina ou associado à ureia. Sabe-se que a associação de ácido salicílico a 5% a mometasona a 0,1% nos primeiros 7 dias de tratamento teve melhor resultado na redução do escore PASI do que mometasona isolada⁷³. No entanto, a mometasona não foi incluída neste Protocolo porque tem média potência e já há disponível um corticosteroide tópico com o mesmo perfil, a dexametasona. Os corticosteroides de muita alta potência (clobetasol) são superiores a corticosteroides de potências alta e média para o tratamento de psoríase⁷⁴.

Análogos da vitamina D (calcipotriol) são mais efetivos do que emolientes e do que alcatrão mineral. O esquema de aplicação de 2 vezes/dia é superior ao de 1 vez apenas⁷⁴. Quando

avaliado o uso da associação corticosteroide e calcipotriol com uma aplicação diária por 4 semanas em pacientes com psoríase grave (escore PASI igual ou superior a 17), moderada (escore PASI igual a 5,1-16) e leve (escore PASI igual ou inferior a 5), analisando o escore antes e depois do tratamento, as taxas de redução do escore PASI foram 71,6%, 68,9% e 67,2% respectivamente⁷⁵. 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 corticosteroide⁷⁶.

Ainda, a associação de alternativas terapêuticas como a acitretina, ciclosporina e PUVA com análogos da vitamina D aponta para uma tendência de benefício em pacientes com psoríase grave⁷⁴. Corticosteroides tópicos de muito alta potência são mais efetivos do que corticosteroides de alta potência e do que derivados da vitamina D⁷⁷. O tratamento com xampu de clobetasol a 0,05% apresentou melhora da qualidade de vida de pacientes com psoríase do escalpo⁷⁸. Corticosteroides de alta potência são tão efetivos quanto derivados da vitamina D para o tratamento de lesões cutâneas, mas são superiores no tratamento de psoríase do couro cabeludo. Para esta área anatômica, o tratamento combinado de corticosteroides com derivados da vitamina D é mais efetivo do que tratamentos isolados⁷⁹. 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 tratamento⁷⁴. Assim, decidiu-se incluir neste Protocolo os tratamentos de forma independente, para possibilitar o uso isolado ou associado, de acordo com a escolha de cada paciente.

Quanto aos eventos adversos, os estudos mostraram que corticosteroides têm menor probabilidade de causar efeitos adversos locais do que derivados da vitamina D e, por isso, o tratamento com corticosteroides tem menor risco de ser interrompido⁷⁹. 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^{74,76}. Dessa forma, preconiza-se que corticosteroides sejam utilizados por períodos restritos (de 15-60 dias dependendo do tipo de pele), devendo ser

poupadas áreas de pele mais fina e delicada, como face e superfícies flexoras (pescoço, região inguinal, axilas, região inframamária, fossa cubital e poplítea).

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

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

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.

8.2. Psoríase moderada a grave

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

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 T⁴².

A fototerapia é um método terapêutico para tratamento de psoríase, tendo sido considerada de primeira linha para psoríase moderada e grave⁸⁰. Embora esteja indicada para pacientes com

lesões de grandes extensões que não toleram tratamento tópico, também pode ser utilizada em casos em que a área acometida é pequena, mas há muito prejuízo para a qualidade de vida, como ocorre na psoríase palmo-plantar⁸¹. Sua utilização é feita 2-3 vezes/semana³⁷.

Fototerapia com ultravioleta B (UVB)

A fototerapia com UVB é praticamente tão efetiva quanto a com PUVA, com tempo de tratamento para obtenção de remissão discretamente maior. Ambos os métodos podem ser realizados ambulatorialmente. Como vantagens, a radiação com UVB não requer medicamento por via oral (tende a ser mais bem tolerada) e não necessita de cuidados extremos após a sessão devido à fotossensibilidade^{11,79,80}. Ao contrário de PUVA, pode ser utilizada na gestação e lactação e não está contraindicada em casos de insuficiências renal ou hepática avançadas⁸². Existem as radiações UVB de faixa larga e de faixa estreita, sendo esta preferível àquela atualmente, uma vez que a UVB de faixa estreita melhorou muito o desempenho desse tratamento.

Seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido, mas acredita-se que atue por causar apoptose de linfócitos e células epidérmicas, além de efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios¹⁰. A terapia com UVB de faixa estreita diminui os níveis séricos do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de IL-8 nos pacientes com psoríase. Atualmente, sabe-se que os níveis de VEGF e IL-8 correlacionam-se com o estado da doença, indicando que eles são biomarcadores sensíveis para avaliar a eficácia da terapêutica.

A fototerapia tradicional com radiação UVB de faixa larga foi utilizada por mais de 75 anos. Em 1975, foi publicado um 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-17⁸³.

As comparações entre radiação UVB de faixa larga e de faixa estreita têm demonstrado resultado superior para a última. A remissão com comprovação histológica ocorreu em 59% *versus* 88%⁸⁴. A manutenção da remissão em 1 ano ocorreu em 33% *versus* 55%⁸⁵. A comparação



de esquemas de altas doses *versus* baixas doses de radiação UVB de faixa estreita demonstrou melhores resultados em menos tempo de tratamento para o esquema de altas doses⁸⁶.

O tratamento com radiação UVB é indicado na gestação, constituindo o tratamento de primeira linha para gestantes com psoríase grave ou psoríase gutata que necessitam de um tratamento sistêmico. Ambos os tratamentos com radiação UVB não demonstraram efeitos teratogênicos. Gestantes devem ser informadas sobre a possibilidade de ocorrer melasma⁸³.

Radiação UVB versus PUVA

A maioria dos pacientes atualmente faz uso de radiação UVB de faixa estreita para tratamento da psoríase. Falha de resposta a esta radiação justifica o emprego de PUVA, embora seus efeitos carcinogênicos devam ser lembrados, especialmente nos fototipos mais baixos⁸².

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

- pacientes que não toleram medicamento por via oral;
- pacientes que relatam rápida melhora com exposição solar;
- pacientes com lesões de espessura fina;
- pacientes em gestação ou lactação; e
- pacientes pediátricos. [Deve-se evitar fototerapia em crianças, mas, quando indispensável, é preferível a com UVB. Inexistem estudos que demonstrem a segurança de PUVA oral em crianças com menos de 8 anos, mas costuma-se indicar essa terapêutica em adolescentes – com mais de 12 anos.]⁴².

A fototerapia com psoraleno mais radiação ultravioleta A (PUVA) consiste num grupo de técnicas que utiliza psoralenos para aumentar a sensibilidade à radiação UVA (320-400 nm). Psoralenos são furocumarínicos tricíclicos que podem ser encontrados em plantas ou fabricados sinteticamente. O mais utilizado é o 8-metoxipsoraleno (conhecido como 8-MOP). O psoraleno é ativado pela radiação UVA, promovendo o *crosslinking* das cadeias de DNA, impedindo a replicação de queratinócitos e induzindo a morte de células T ativadas na pele. Os efeitos benéficos significativos do PUVA podem ser devido às suas propriedades imunossupressoras¹⁰.

A eficácia da PUVA foi comprovada em dois estudos multicêntricos, um americano e outro europeu^{87,88}. Embora os protocolos tenham sido diferentes, a base para determinar a dose inicial foi dose eritematosa mínima no primeiro e fototipos de *Fitzpatrick* no segundo estudo. Ambos chegaram a resultados semelhantes com remissão de 89%. Ao se comparar PUVA com placebo

mais UVA, utilizando escore PASI 75 em 12 semanas para tratamento de psoríase de 40 pacientes, os resultados da análise com intenção de tratar foram 60% no grupo PUVA *versus* 0% no grupo placebo ($p < 0,0001$)⁸⁹. Já na comparação entre PUVA e radiação UVB de faixa estreita, verificou-se que ambos os grupos atingiram escore PASI 75 ou remissão completa em 3 meses de tratamento, mas o grupo PUVA necessitou de menos sessões para o mesmo resultado. O número de efeitos adversos foi menor no grupo radiação UVB de faixa estreita e esse método parece ter menor risco de carcinogênese em longo prazo⁹⁰.

A fototerapia com PUVA está indicada nas seguintes situações:

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

O PUVA tópico e o UVB de faixa estreita direcionada quando comparadas para uso localizado, ambas são eficazes, sendo o PUVA tópico 77% e UVB alvo 61% de redução no escore de gravidade. Ambos são muito eficazes no tratamento da psoríase localizada, com leve superioridade para PUVA⁸¹.

Radiação UVB mais PUVA

As duas formas de fototerapia podem ser associadas com redução de doses totais, mas faltam estudos sobre fotocarcinogênese. Assim, seu uso combinado não é recomendado de rotina e nem é preconizado 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.⁹¹ Com a associação da radiação UVB a alcatrão mineral ou antralina, os resultados pareceram favoráveis, mas o difícil manuseio dos produtos, o tempo gasto com as aplicações e as dificuldades de cobrança e heterogeneidade dos resultados (pois os produtos são manipulados) têm tornado esses esquemas pouco populares. Os derivados do alcatrão em associação com radiação UVB de faixa estreita podem mostrar benefícios em 12 semanas de tratamento⁹².



Radiação UVB mais tratamento sistêmico

A associação de UVB e MTX parece ter bons resultados com a redução da dose utilizada, menos sessões de fototerapia e, assim, menor toxicidade. Os estudos disponíveis são pequenos e abertos, o que prejudica a avaliação de eficácia⁹³⁻⁹⁵. Os resultados da associação de radiação UVB e MTX ainda são contraditórios e não permitem a indicação desse esquema terapêutico.

A combinação de radiação UVB e ciclosporina não tem sido estudada amplamente em razão do risco de desenvolvimento de câncer cutâneo não melanoma. O uso em longo prazo não é recomendado. Acredita-se que as doses acumuladas de fototerapia seriam menores se houvesse a associação dos tratamentos⁹⁶.

Já a associação de UVB com retinoides é a mais estudada e comprovadamente reduz doses de radiação e doses acumuladas da acitretina⁹⁷⁻⁹⁹. O mecanismo do efeito terapêutico dos retinoides quando combinado com UVB ou PUVA não está totalmente compreendido. O tratamento prévio com retinoides pode reduzir a descamação e infiltração das placas psoriáticas, aumentando a penetração da luz ultravioleta¹⁰.

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

Tratamento sistêmico

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

Acitretina

A acitretina pertence à classe dos fármacos retinoides derivados da vitamina A que passaram a ser utilizados para o tratamento da psoríase na década de 1980¹⁰⁰. O mecanismo de ação não está completamente esclarecido, mas acredita-se que tenha sua ação na modulação da proliferação epidérmica e da reação inflamatória⁴⁷.

A acitretina pode ser utilizada em todos os tipos de psoríase, mas demonstrou melhores resultados nas formas pustulosas localizada e generalizada (redução do escore PASI 75 de até

84%) e eritrodérmica¹⁰¹, nos quais se considera tratamento de primeira linha. Na psoríase em placas seus efeitos são mais modestos. Por não ser fármaco imunossupressor, a acitretina é uma boa opção para pacientes HIV positivo com psoríase moderada a grave¹⁰².

A associação de acitretina à fototerapia (radiação UVB ou PUVA) permite a utilização de menores doses tanto da acicretina 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 fototerapia⁸³.

Metotrexato

O MTX foi introduzido como antipsoriásico em 1958 e foi aprovado pela FDA/EUA em 1972 para o tratamento de psoríase grave recalcitrante antes que ensaios clínicos randomizados (ECR) tivessem sido realizados. Assim, há poucos estudos robustos que tenham avaliado sua eficácia e segurança. As diretrizes internacionais baseiam-se em opiniões de especialistas, que orientam seu uso, fundamentado na utilização tradicional do medicamento há mais de 50 anos, com bons resultados clínicos na psoríase cutânea, ungueal e articular¹⁰⁰.

O mecanismo de ação exato desse 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 celular¹⁰³. Sua ação na psoríase parece estar baseada mais na atuação como fármaco imunossupressor do que como agente antiproliferativo, como se acreditava anteriormente.

Ciclosporina

A ciclosporina é um fármaco altamente eficaz e de rápida ação sobre a psoríase com melhora sendo observada, em geral, dentro de quatro semanas. Foi descoberta em 1970, sendo inicialmente utilizada como imunossupressor em pacientes transplantados. Os primeiros resultados na psoríase datam de 1979¹⁰⁴. 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 gama¹⁰⁵.

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

tratamentos são utilizados durante o tempo previsto ou até que se atinjam as doses máximas recomendadas, ou até que ocorram efeitos adversos que precipitem sua suspensão ou até que ocorra remissão da doença. Entretanto, com o conceito mais atual de que a psoríase é uma doença crônica multissistêmica com impacto na sobrevida e na qualidade de vida, o rodízio de tratamentos tem sido cada vez menos empregado nos casos em que a remissão foi alcançada, exceto em casos de falha terapêutica ou de efeitos adversos. A exceção se faz no caso da ciclosporina em que seu uso prolongado na psoríase sabidamente os riscos superam os benefícios³⁷.

Nos pacientes com psoríase grave ($BSA > 10\%$; $PASI > 10$; $DLQI > 10$), em virtude da maior extensão de acometimento, o tratamento sistêmico ou fototerapia, devem ser privilegiados em detrimento do tópico⁴¹.

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

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



Biológicos

Os estudos disponíveis mostraram efetividade e segurança dos fármacos biológicos em relação ao placebo e ao tratamento convencional da psoríase^{69,106-110}. Embora a maioria dos estudos compara os medicamentos biológicos apenas contra o placebo, existem trabalhos que os comparam com a terapia padrão. Estudos comparando diretamente e indiretamente infliximabe, ustequinumabe e adalimumabe com o metotrexato mostraram superioridade dos biológicos^{111,112}. Estudos controlados com placebo em pacientes que já haviam falhado na obtenção de resposta com a terapia padrão, mostraram que o etanercepte, adalimumabe, ustequinumabe, secuquinumabe e risanzumabe alcançaram altas taxas de resposta na redução do PASI e DLQI neste grupo de pacientes¹¹³⁻¹¹⁹. Assim, os medicamentos biológicos constituem uma adequada opção terapêutica nos casos que não responderam ou que tenham contraindicações ao uso dos medicamentos sintéticos.

Em comparações diretas aos medicamentos sintéticos, revisão sistemática e meta-análise em rede da Cochrane detectou superioridade dos anti-TNF em atingir PASI 90 com base em três ECR¹⁰⁶. O mesmo foi observado em relação a placebo em vinte e um ECR¹⁰⁶. Não há evidência de superioridade de um anti-TNF alfa (i.e., etanercepte e adalimumabe) sobre outro^{106,120}. Uma meta-análise em rede revelou que secuquinumabe e risanzumabe são significativamente mais eficazes do que ustequinumabe e adalimumabe em atingir PASI 90, e que o ustequinumabe tem eficácia semelhante a adalimumabe para o mesmo desfecho¹²⁰; resultado consistente com o de outra revisão sistemática com meta-análise em rede¹⁰⁷. Contudo, outra revisão sistemática com meta-análise em rede concluiu que adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe têm eficácias comparáveis em relação à melhora do DLQI e ao atingimento do PASI 75¹⁰⁸. Adicionalmente, os quatro biológicos supracitados são mais eficazes que placebo na redução do prurido associado à psoríase cutânea^{119,121}.

Neste PCDT, estão incluídos cinco medicamentos biológicos, dois são da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e três medicamentos anti-interleucinas, um da classe dos anti-IL12/23 (ustequinumabe), outro da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe) e outro da classe dos anti-IL-23 (risanzumabe)^{69,122}.

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



O uestequinumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga à subunidade da proteína p40 que é comum às interleucinas 12 e 23. O secuquinumabe se trata de um anticorpo monoclonal humano que seletivamente se liga e neutraliza a interleucina 17A. A IL-17A é a principal citocina efetora produzida pelas células Th17 e está elevada nas lesões de psoríase e no plasma dos pacientes com psoríase^{123,124}.

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal humano que inibe seletivamente a IL-23 por ligação à subunidade p19. A IL-23 é um heterodímero composto pelas subunidades p19 e p40. A subunidade p40 é compartilhada por IL-12 e IL-23, enquanto a subunidade p19 é única para IL-23^{125,126}. Atualmente o risanquizumabe é o medicamento biológico de maior eficácia no tratamento da psoríase¹²⁷.

Conforme o Relatório de Recomendação da Conitec⁶⁹, o uso do adalimumabe está indicado como primeira etapa de segunda linha após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao uso da terapia padrão (i.e., metotrexato, acitretina e ciclosporina), e o secuquinumabe, uestequinumabe ou risanquizumabe na segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.

O etanercepte está indicado como primeira etapa de segunda linha após falha da terapia padrão de primeira linha para uso em pacientes pediátricos (6-18 anos). Apresenta bom perfil de segurança, sendo o único biológico aprovado para uso por pacientes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave, baseada em estudos que mostraram boa eficácia e segurança em pacientes nesta faixa etária, com 89% dos pacientes atingindo PASI50, 61% atingindo PASI75 e 30% atingindo o PASI90⁶⁹.

Todavia, meta-análises que analisaram comparações diretas e indiretas mostraram uma eficácia inferior do etanercepte em relação aos outros biológicos no controle da psoríase cutânea¹¹². Dessa forma, o etanercepte não tem seu uso preconizado, de uma forma geral, para pacientes adultos neste Protocolo, haja vista sua menor eficácia.

8.3. Fármacos

- Ácido salicílico: pomada a 50 mg/g (5%).
- Alcatrão mineral: pomada a 10 mg/g (1%).

- Clobetasol: creme a 0,5 mg/g (bisnaga com 30 g) e solução capilar a 0,5 mg/g (frasco com 50 g).
- Dexametasona: creme a 1 mg/g (0,1%).
- Calcipotriol: pomada a 50 mcg/g (0,005%).
- Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/mL (frasco com 2 mL).
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral de 100 mg/mL (frasco de 50 mL) e solução injetável de 50mg.
- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.
- Etanercepte: solução injetável de 25 mg e 50 mg.
- Ustekinumabe: solução injetável de 45 mg/0,5 mL e solução injetável de 90 mg/1,0 mL.
- Secuquinumabe: 150 mg/mL pó para solução injetável.
- Risanquizumabe: solução injetável de 75 mg/0,83mL

NOTA: O psoraleno se inclui no procedimento 03.03.08.011-6 (Fototerapia com fotossensibilização – por sessão) e a ciclosporina solução injetável de 50mg corresponde ao procedimento 06.03.02.005-4 (Ciclosporina 50 mg injetável – por frasco-ampola), 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) deve ser utilizado. 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 vezes/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 4 e 5**).

PUVA:

O 8-MOP demora cerca de uma a três horas a atingir a concentração máxima na pele, sendo administrado pelo menos duas horas antes da sessão de fototerapia¹⁰. 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 6 e 7**). 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 4 - Esquema de dose e cronograma para radiação UVB de faixa larga (tratamento 2-3 vezes/semana)⁸³

Fototipo*	Dose UVB inicial (mJ/cm ²)	Incremento da dose por sessão (mJ/cm ²)
I	20	5
II	25	10
III	30	15
IV	40	20
V	50	25
VI	60	30
Dose eritematosa mínima (DEM)		
Primeira sessão	50% da DEM	
Sessões 1-10	Aumento de 25% da DEM inicial.	
Sessões 11-20	Aumento de 10% da DEM inicial.	
Mais de 21 sessões	De acordo com o dermatologista.	

Se houver perda de sessões

4-7 dias	Manter a dose.
1-2 semanas	Reduzir a dose em 50%.
2-3 semanas	Reduzir a dose em 75%.
3-4 semanas	Reiniciar.

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

Quadro 5 - Esquema de Dose e Cronograma para Radiação UVB de Faixa Estreita (tratamento 2-3 vezes/semana)⁸³

Fototipo*	Dose radiação UVB inicial (mJ/cm ²)	Incremento da dose por sessão (mJ/cm ²)	Dose máxima
I	130	15	2.000
II	220	25	2.000
III	260	40	3.000
IV	330	45	3.000
V	350	60	5.000
VI	400	65	5.000
Dose eritematosa mínima (DEM)			
Primeira sessão		50% da DEM	
Sessões 1-20		Aumento de 10% da DEM	
Mais de 21 sessões		De acordo com o dermatologista	
Se houver perda de sessões			
4-7 dias		Manter a dose.	
1-2 semanas		Reduzir a dose em 25%.	
2-3 semanas		Reduzir a dose em 50% ou reiniciar.	
3-4 semanas		Reiniciar.	
Manutenção do tratamento após 95% de melhora			
Semanal	4 semanas	Manter a dose.	
Quinzenal	4 semanas	Reduzir a dose em 25%.	
Mensal	A critério médico	50% da dose máxima.	

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

Quadro 6 - Doses de 8-MOP oral para PUVA (0,4-0,6 mg/kg)⁸³

Peso do paciente (kg)	Dose (mg)
Menos de 30	10
30-65	20



66-91	30
Mais de 91	40

Quadro 7 - Doses de Radiação UVA para PUVA (tratamento 2-3 vezes/semana)⁸³

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 preconizada é de 25 mg/dia, com aumento gradual em 2-4 semanas até a dose máxima de 75 mg/dia (0,5-1 mg/kg/dia). Entretanto, a dose usual empregada varia de 25 mg em dias alternados a 50 mg por dia. O aumento da dose melhora a resposta terapêutica porém também aumenta a incidência de efeitos adversos, de forma que a acitretina é o único medicamento usado no tratamento sistêmico da psoríase cujo ajuste da dose se faz pela tolerância clínica ao invés da eficácia terapêutica⁴¹. A resposta pode levar de 3-6 meses para obtenção da melhora máxima¹⁰⁰. Para casos pediátricos, a dose preconizada deve ser menor que 0,5 a 1 mg/kg/dia para reduzir toxicidade⁶⁷. A acitretina pode ser associada à fototerapia PUVA, método conhecido como Re-PUVA, e também à fototerapia com radiação UVB. Esta associação permite melhores respostas terapêuticas, com doses menores de acitretina e radiação UV, permitindo uma melhor tolerância. O início com doses baixas seguido de aumento gradual evita uma piora inicial da psoríase que acontece quando se inicia o tratamento com doses mais altas e que poderia levar a uma interrupção precoce do medicamento. Esta piora paradoxal pode surgir poucos dias após o início e dura até o final do segundo mês de tratamento.

O desfecho PASI 75 é alcançado em 30% a 40% dos casos^{41,21}, mas em geral a melhora ocorre de forma significativa em metade dos pacientes, pois as placas se tornam menos espessas, eritematosas e escamosas. A falha terapêutica ocorre em 20% dos casos⁴¹. É considerada um medicamento seguro com poucos eventos adversos graves a longo prazo¹¹².

Metotrexato:

O MTX deve ser administrado por via oral ou parenteral (subcutâneo ou intramuscular), em dose única semanal ou em até 3 administrações semanais com 12 horas de intervalo. A dose inicial é de 15 mg por semana, podendo ser aumentada gradualmente (2,5-5 mg por semana) até a obtenção de resposta clínica ou até a dose máxima de 25 mg/semana^{37,41}. O intervalo de dose terapêutica na psoríase varia de 7,5 a 25 mg/semana. Sabe-se que a via subcutânea reduz a intolerância gástrica e tem melhor biodisponibilidade em doses elevadas. A administração de MTX por via oral pode ter absorção errática devido à saturação do mecanismo de transporte ativo do fármaco no intestino. Assim, a absorção da administração por via oral só equivale à da por via parenteral até a dose de 15 mg, sendo que a partir desta dose a perda é de 30%¹²⁸. A via injetável para administração deve ser reservada a casos de intolerância gástrica ou falha de resposta ao tratamento em que se suspeite de baixa absorção do fármaco pela via oral.

Alguns autores preconizam uma dose teste inicial de 2,5-5 mg/semana para pacientes com risco hematopoético ou insuficiência renal⁶⁴.

A suplementação de ácido fólico deve ser realizada como forma de prevenir efeitos adversos, especialmente os gastrointestinais e hematológicos; no entanto, há discordância quanto ao esquema de dose, sendo preconizados 5 mg/semana 24-48 horas após a ingestão do fármaco^{80,129,130}. Outros autores preconizam um esquema com 1-5 mg/dia de ácido fólico, exceto no dia da tomada do MTX⁴¹.

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

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

O PASI 75 é alcançado em 36%-60% dos pacientes em até 16 semanas (104,106). A redução no DLQI é de 62% do valor basal¹¹².

Embora o MTX esteja aprovado pela ANVISA apenas para artrite reumatoide juvenil, pode ser utilizado para tratamento de psoríase em crianças na dose de 0,2-0,7 mg/kg/semana^{100,131}. Os

acréscimos de dose devem ser em 1,25-5mg/semana até que o benefício clínico seja alcançado¹⁰³.

Ciclosporina:

A dose inicial é de 2,5 mg/kg/dia, podendo ser aumentada a cada 2-4 semanas em 0,5 mg/kg até a dose máxima de 5 mg/kg/dia. A resposta costuma ser melhor com doses mais altas¹³². O tempo de tratamento para obtenção da resposta máxima é de 12-16 semanas, devendo-se evitar períodos prolongados pela toxicidade renal cumulativa. Dois anos é o tempo máximo de tratamento recomendável, pois, a partir desse período, aumenta-se o risco de nefrotoxicidade irreversível^{80,129}. A melhor relação risco/benefício é alcançada em cursos intermitentes de até 12 semanas. É recomendado dividir a dose diária em duas tomadas e evitar ingestão de suco de pomelo (*grapefruit*), pois há aumento da concentração plasmática do fármaco por inibição do citocromo P-450¹⁰⁰. Aprovada para tratamento de psoríase em adultos, a ciclosporina pode ser utilizada em casos pediátricos refratários a outros tratamentos na dose de 1,5-5 mg/kg/dia por períodos de 6 semanas a 2 anos⁶⁷; após, deve-se tentar a retirada gradual para evitar o fenômeno de rebote⁴².

O PASI 75 foi alcançado em 50%-70% dos pacientes com doses entre 2,5-5,0 mg/kg/dia e a remissão completa (PASI 90) foi alcançada em 30%-50% após 12 semanas de uso^{41,132}. A ciclosporina deve ser suspensa nos pacientes que falham com doses máximas após 6 semanas de tratamento.

A ciclosporina pode ser combinada com MTX aumentando eficácia e minimizando efeitos adversos. A combinação com acitretina pode ser vantajosa no sentido em que esta poderia limitar o surgimento de neoplasias cutâneas induzidas pela ciclosporina⁴¹. Entretanto, existe um risco potencial de elevação dos níveis de lipídeos séricos com esta associação de forma que o *guideline* europeu contraindica seu uso, orientando o início da ciclosporina somente após 4 semanas da interrupção da acitretina³⁷. A associação com fototerapia é contraindicada pelo risco potencial de indução de neoplasias cutâneas^{37,41}. No caso de troca para medicamento biológico um período de uso concomitante dos dois fármacos é aceitável.

Adalimumabe:

O fármaco é de uso subcutâneo e a dose inicial preconizada é de 80 mg (duas injeções). Em seguida, doses de 40 mg são administradas em semanas alternadas, começando na semana

seguinte à dose inicial. A dose não é ajustada pelo peso, não havendo alterações para pacientes obesos.

O desfecho de PASI75 é esperado na semana 16. Se a resposta for insuficiente após 16 semanas, a dose pode ser aumentada para 40 mg a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea. Caso não ocorra melhora clínica após transcorridas no mínimo 12 semanas do aumento da dose, o tratamento deve ser interrompido. Se uma resposta adequada ao tratamento for alcançada, a dose deve ser reduzida para 40 mg a cada duas semanas¹³³.

É desnecessário ajuste de dose em caso de insuficiência renal.

Etanercepte:

Este fármaco é de uso subcutâneo e a dose preconizada na faixa etária pediátrica (6-18 anos) é de 0,8 mg/kg, uma vez por semana, em pacientes com menos que 62,5 kg. Não devendo ultrapassar 50 mg por semana. Em pacientes com mais de 62,5 kg, a dose preconizada é de 50 mg por semana. O medicamento pode ser mantido quando estes pacientes atingirem a idade adulta em casos em que a doença se mantenha bem controlada.

O desfecho de PASI75 é esperado na semana 12. Segundo a bula, o tratamento deve ser suspenso em pacientes que não apresentarem resposta após 12 semanas⁶⁰.

Ustequinumabe:

A via de administração é subcutânea e o esquema de administração se inicia com 45 mg nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, usar dose de 90 mg nos mesmos intervalos de tempo. Em casos de perda de resposta terapêutica, para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas. Para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, uma dose de 90 mg a cada 8 semanas pode ser considerada.

O desfecho de PASI75 é esperado na semana 12. Segundo a bula, o tratamento deve ter sua suspensão considerada após 28 semanas em pacientes que não apresentem resposta adequada⁶¹.



Secuquinumabe:

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

O desfecho de PASI75 é esperado na semana 12. Segundo a bula, resposta máxima é observada na semana 16⁶².

Risanquizumabe:

O fármaco é de uso subcutâneo e a dose preconizada é de 150 mg (duas injeções de 75 mg) administradas por via subcutânea na semana 0, semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose. Cada dose de 150 mg é constituída de duas injeções, de 75 mg, que são injetadas uma após a outra. A segunda injeção deve ser injetada logo após a primeira em pelo menos 3 cm de distância do local da primeira injeção.

O desfecho de PASI75 é esperado na semana 12¹¹⁹.

O tratamento está resumido na **Figura 1**.

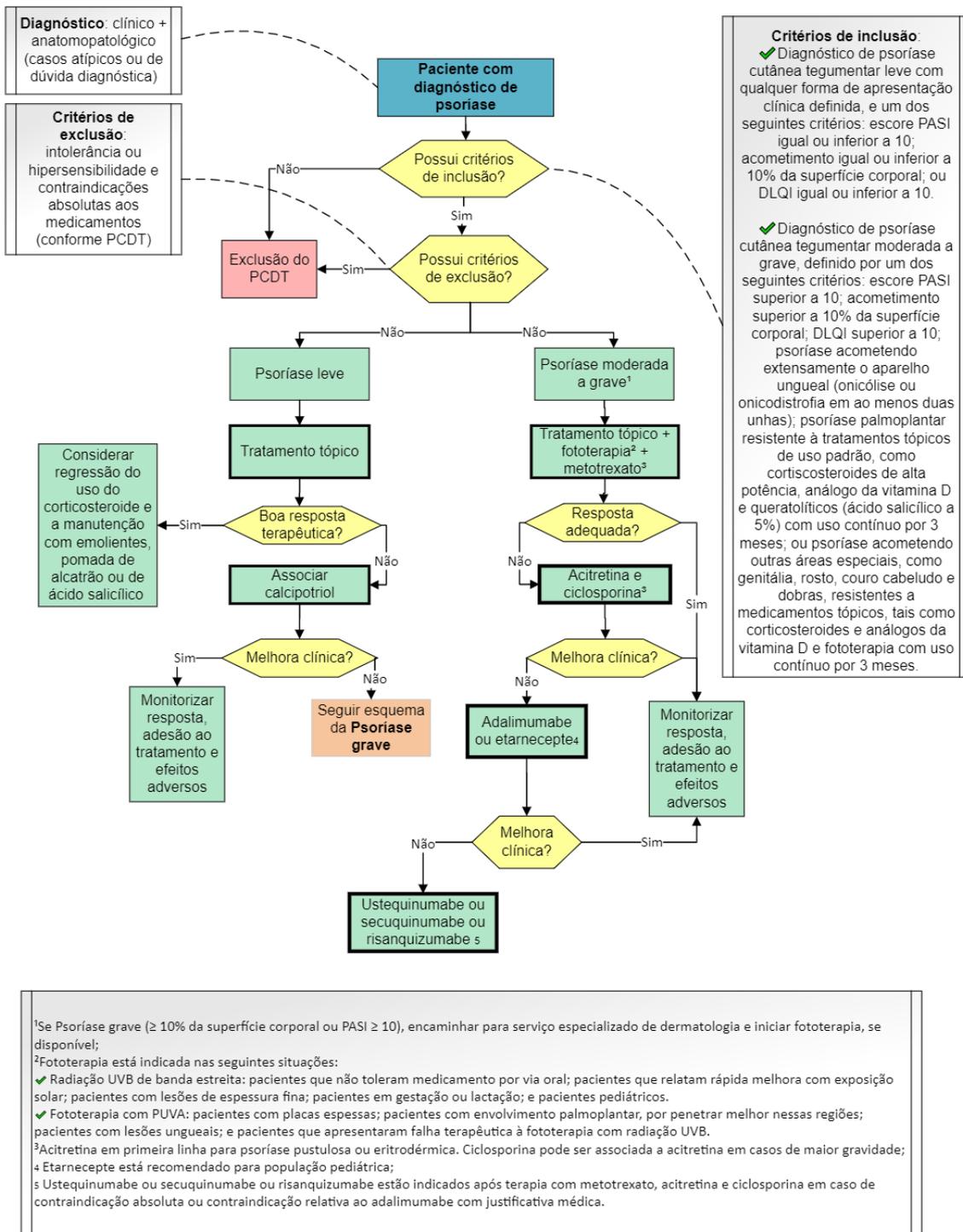


FIGURA 1 – Fluxograma de tratamento da psoríase



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). Em seguida, a dose dos medicamentos pode ser reduzida paulatinamente e mantida na menor dose necessária para obter o controle adequado da doença. O tratamento tópico deve ser instituído, seguindo o escalonamento estabelecida neste Protocolo.

O conceito de que os medicamentos devem ser suspensos após a remissão ser alcançada, e reiniciados apenas quando a doença recidivar vem sendo cada vez menos utilizado. Atualmente a psoríase é vista como uma doença inflamatória crônica multissistêmica. Os pacientes com esta doença morrem mais principalmente por causas cardiovasculares^{134,135}. Isto poderia ser explicado pelo fato de se encontrarem em estado inflamatório contínuo. Assim, acredita-se que os fármacos sistêmicos devam ser empregados por um longo prazo, na menor dose possível, para a modulação desta inflamação, mesmo que o paciente esteja em remissão clínica.

O MTX e a acitretina são medicamentos mais seguros para terapia à longo prazo, ao contrário da ciclosporina. Esta, por exemplo, deve ser utilizada por até 2 anos. A acitretina deve ser interrompida se houver hiperlipidemia (triglicerídios acima de 800 mg/dl)^{42,49}.

Quanto aos medicamentos biológicos, embora na maioria dos estudos com estes fármacos o seu uso tenha sido por tempo curto (12, 16, 24 semanas), há estudos de longo prazo que mostram segurança e eficácia no seu uso por períodos prolongados^{136,137}. Antes do início do tratamento com medicamentos sistêmicos, incluindo os biológicos, uma avaliação objetiva da doença deve ser realizada com aferição de índices como PASI, BSA ou DLQI. Estas avaliações devem ser repetidas ao longo do tratamento para avaliar resposta terapêutica e necessidade de troca dos medicamentos. Se a variação de PASI for inferior a 50%, deve-se trocar o tratamento. Se ela ficar entre 50%-75%, avalia-se o DLQI: caso este esteja maior que 5, o tratamento deve ser trocado; se estiver menor que 5, o tratamento deve ser continuado. Caso a redução do PASI seja superior a 75%, o tratamento deve ser mantido. Outras alternativas: a troca de esquema terapêutico pode ser o aumento de dose ou a associação de medicamentos.

Estas reavaliações devem ser feitas após 20 sessões no caso da fototerapia, e 6 semanas no caso do MTX e da ciclosporina. Para a acitretina, o tempo de espera para a reavaliação é de 3 meses.

No caso dos medicamentos biológicos, as avaliações de reposta terapêutica primária devem ser feitas entre 12 e 16 semanas. As reavaliações de reposta secundária devem acontecer entre as semanas 24 e 28. Eventuais ajustes de dose, quando possíveis, podem ser feitos na avaliação primária. Além disso, a maioria dos medicamentos, principalmente aqueles com posologia mais espaçada, como o ustequinumabe, tem ganho considerável de resposta entre as semanas 12 e 24. De forma geral, caso não seja observada resposta satisfatória na semana 24, a suspensão deve ser considerada.

8.6. Benefícios esperados

Os tratamentos propostos neste Protocolo têm por objetivo a redução do escore PASI em no mínimo 75% (escore PASI75) ou do DLQI com escore igual ou inferior a 5.

9. MONITORAMENTO

A monitorização da psoríase leve poderá ser feita no âmbito da Atenção Primária por médico não especialista. Entretanto, os pacientes que necessitem de fototerapia ou de medicamentos sistêmicos devem ser acompanhados preferencialmente em serviços especializados com dermatologista. Assim, a integração entre os serviços desses níveis de atenção à saúde é essencial, para garantir a adequada cobertura assistencial.

As consultas podem ter intervalos variáveis, dependendo do tipo de tratamento em uso e da necessidade de exames de monitorização necessários. É importante a adoção de uma forma objetiva para mensurar a melhora da psoríase, seja com a aplicação do escore PASI (idealmente), seja com a medida da superfície corporal afetada. É frequente os pacientes abandonarem o tratamento devido aos efeitos adversos e à falta de eficácia percebida, bem como por não se sentirem acolhidos pelos profissionais de saúde em relação ao impacto na qualidade de vida que a psoríase causa⁷⁰.

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



Tratamento tópico

Os corticosteroides tópicos (clobetasol e dexametasona) são geralmente bem tolerados. O uso prolongado está relacionado a atrofia cutânea, como estrias, adelgaçamento da pele e telangiectasias. Alteração na pigmentação e hipertricose foram relatadas. O uso em grandes superfícies pode levar a absorção sistêmica, com resultante hipercortisolismo, especialmente em crianças. Em raros casos de tratamento tópico, está descrito o surgimento da forma pustulosa como rebote na retirada do corticosteroide, a qual deverá ser tratada de acordo com a gravidade da apresentação da doença.

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

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

Fototerapia – Psoraleno mais radiação UVA (PUVA)

Os efeitos adversos mais comuns são eritema, prurido, xerose, pigmentação irregular e sintomas gastrointestinais, como náusea e vômitos (muitas pessoas abandonam o tratamento por náusea intensa)¹¹. 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 ciclosporina⁸³. O aumento de risco para melanoma é controverso. Estudos europeus não mostraram associação, mas um estudo americano evidenciou aumento de risco em 5 vezes¹³⁸. O risco de carcinoma espinocelular é 14 vezes maior nos pacientes tratados com PUVA em altas doses em comparação aos tratados com baixas doses¹³⁹. Portanto, a Associação Britânica de Dermatologia recomenda que o PUVA seja limitado a 150 tratamentos ao longo da vida, para diminuir o risco de câncer de pele¹¹.

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

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

Fototerapia - Radiação UVB de faixa larga

Os efeitos adversos agudos são eritema, prurido, queimação e sensação de ferroada. Deve ser realizada proteção ocular com óculos recomendados, para reduzir o risco de catarata. Pode ocorrer reativação de herpes simples. Os efeitos em longo prazo são decorrentes do fotoenvelhecimento, como rugas, efélides, melanoses e telangiectasias. A exposição a mais de 300 sessões está associada a tumores genitais em homens que não utilizaram proteção local, por isso indica-se seu uso a todos os pacientes. Além disso, recomenda-se cobrir a face se não há lesões ou utilizar doses mínimas se houver. O excesso de incidência de câncer de pele não melanoma, como uma função da dose total de UVB específica para o tempo desde a primeira exposição, parece não ultrapassar 2% por ano de tratamento¹⁴⁰.

Fototerapia - Radiação UVB de faixa estreita

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

Atualmente, a fototerapia com radiação UVB de faixa estreita é o tratamento de primeira linha em fototerapia para psoríase devido aos bons resultados que apresenta e à baixa incidência de efeitos adversos. Após o desenvolvimento da faixa estreita, a radiação UVB de faixa larga entrou em desuso por seu maior risco de carcinogênese. Estudos com longo tempo de seguimento (25 anos), não mostraram risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de pele^{11,141}.

Tratamento sistêmico

Acitretina

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



Na sequência do tratamento, lipídios e enzimas hepáticas devem ser dosados a cada 4 semanas nas primeiras 8 semanas e, em seguida, a cada 8-12 semanas^{37,41}. Hemograma e provas de função renal devem ser monitorizados a cada 3 meses. O teste de gravidez deve ser repetido mensalmente por até 2 anos após a suspensão do medicamento. A radiologia de idade óssea em crianças deve ser repetida anualmente e a densitometria óssea deve ser repetida em adultos com suspeita de osteopenia também anualmente^{37,41}.

Os pacientes devem ser orientados a ingerir o medicamento com as refeições, geralmente o almoço, ou com leite integral. A ingestão de álcool deve ser evitada e a doação de sangue não é permitida até um ano após a interrupção do tratamento³⁷.

Hiperlipidemia é a alteração laboratorial mais comum com o uso de acitretina. Cerca de 25%-50% dos pacientes apresentam hipertrigliceridemia. O risco para hiperlipidemia é maior em pacientes com obesidade, diabetes melito e alto consumo de álcool. O aumento dos níveis séricos de lipídeos induzidos pela acitretina não parece estar relacionado a um maior risco de doenças cardiovasculares³⁷. Entretanto, pacientes com psoríase tem sabidamente maior risco cardiovascular de forma que esta hiperlipidemia deve ser monitorada de perto. Modificações na dieta e no estilo de vida devem ser a intervenção inicial e podem ser efetivas. Nos casos que não responderem, a terapia medicamentosa para a hiperlipidemia associada à acitretina, o encaminhamento ao especialista, bem como a suspensão do medicamento devem ser considerados. Raros casos de pancreatite grave, incluindo casos fatais, foram relatados¹⁰⁰. O medicamento deve ser interrompido se os triglicédeos 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 *Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite*, 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. Utilizam-se para o monitoramento dessas enzimas os mesmos critérios utilizados para o MTX.

Alterações ósseas podem ocorrer em longo prazo. Os pacientes devem ser questionados quanto a sintomas musculoesqueléticos como redução da mobilidade, dor lombar e articular. Caso o paciente refira tais sintomas uma investigação com imagem deve ser procedida. Todos os efeitos adversos da acitretina são reversíveis, exceto a hiperostose¹²⁹. Na faixa etária pediátrica, pode



ocorrer o fechamento precoce de epífises o que justifica o seguimento com radiologia de idade óssea anual^{37,67}.

O uso dos retinoides pode estar associado a eflúvio telógeno, sendo importante informar os pacientes que, caso a perda de cabelo ocorra, esta é reversível. A secura da pele e mucosas pode ser controlada com o uso de hidratantes e colírios lubrificantes. O uso de lentes de contato é contraindicado. A fotossensibilidade cutânea induzida por retinoides deve ser manejada com protetores solares e evitando a exposição solar.

A 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 gestação¹⁴². 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 organismo¹⁰⁰, portanto a acitretina deve ser evitada em mulheres em idade fértil. A amamentação também é contraindicada¹⁴².

Em casos em que o uso da acitretina ocorra em mulheres em idade fértil, além da monitorização com testes de gravidez acima orientada, é recomendado o uso de anticoncepção dupla iniciada 4 semanas antes do medicamento. Anticoncepcionais orais tem sua eficácia reduzida pela acitretina, não devendo ser o único método utilizado. Minipílulas e anticoncepcionais com baixas doses de progestágenos não devem ser utilizados. As recomendações de contracepções devem ser mantidas após a suspensão do uso da acitretina¹⁴². Este período varia, conforme a referência, entre 2 anos³⁷ e 3 anos¹¹⁹ após sua suspensão.

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

O uso concomitante de acitretina e tetraciclina não são recomendados em razão do risco de hipertensão intracraniana. Quando houver uso concomitante entre acitretina e MTX ou

antifúngicos imidazólicos deve-se avaliar o risco devido ao aumento da incidência de hepatotoxicidade.

A avaliação da indicação de uso do medicamento deve ser cuidadosamente avaliada nas seguintes situações: diabetes melito, hepatite viral ou medicamentosa, osteoporose, abuso de álcool, hiperlipidemia e história de pancreatite.

Metotrexato

Os seguintes exames laboratoriais devem ser realizados antes do início do tratamento com MTX: hemograma completo, ureia, creatinina, TGP/ALT e TGO/AST, fosfatase alcalina, gama-GT, albumina, sorologias para hepatites B e C e anti-HIV, teste de gestação (em mulheres em idade fértil), sumário de urina, reação de *Mantoux* (PPD) e radiografia de tórax^{37,41}. Caso o paciente apresente alterações na avaliação hepática inicial, um encaminhamento ao especialista deve ser considerado.

Durante o seguimento, o hemograma, as enzimas hepáticas e a função renal devem ser repetidos na primeira semana. Em seguida, após 6 semanas, e depois podem ser realizados a cada 3 meses. As enzimas hepáticas, e a função renal devem ser solicitados quinzenalmente nos primeiros dois meses e posteriormente a cada 3 meses³⁷. A albumina pode ser repetida a cada 6 meses. É recomendável que a coleta de sangue para avaliar enzimas hepáticas seja feita cinco a sete dias após a última dose de MTX, pois é possível que haja uma alteração transitória de transaminases/aminotransferases nos dois dias seguintes após a administração do medicamento. Em crianças, a monitorização pode ser feita conforme o preconizado para os adultos. Em casos de redução nas contagens de células sanguíneas, o hemograma deve ser repetido semanalmente.

Os dois principais efeitos adversos do MTX são a mielossupressão e a hepatotoxicidade, sendo o primeiro de ocorrência nas primeiras semanas (particularmente em idosos) e o segundo acontecendo com a exposição ao medicamento por longo prazo. A leucopenia abaixo de $3.500/\text{mm}^3$ e a trombocitopenia abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ são indicativos de suspensão transitória do medicamento ou definitiva caso as contagens não se recuperem aos níveis pré-tratamento após três semanas de interrupção do MTX.

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

Durante o tratamento a biópsia hepática pode ser indicada nos casos com alterações enzimáticas com elevações de transaminases/aminotransferases (> 2 vezes e <3 vezes o limite superior da normalidade) persistentes (em cinco dosagens aumentadas de um total de nove realizadas no intervalo de um ano de tratamento) ou em caso de declínio nos níveis de albumina sérica. Nos pacientes sem elevações enzimáticas e sem fatores de risco, o caso deve ser avaliado individualmente, e deve ser considerado a possibilidade de biópsia hepática após dose acumulada de 3,5-4 g, e a cada acúmulo adicional de 1,5 g⁴¹. Entretanto, a decisão de não proceder à biópsia pode ser considerada e tem sido recomendada por alguns autores que questionam o conceito de dose cumulativa hepatotóxica do MTX, já que o risco de dano hepático grave com doses baixas semanais de MTX (em torno de 20mg/semana) é pequeno e não justificaria o custo e a morbidade de biópsias hepáticas seriadas^{37,64}.

Assim a decisão de manter o medicamento, suspendê-lo ou realizar a biópsia hepática deve considerar uma série de fatores, além da dose acumulada, como a idade do paciente, a gravidade da doença, e a presença de fatores de risco para hepatotoxicidade por MTX: etilismo vigente, provas de função hepática persistentemente alteradas, doença hepática crônica incluindo hepatite B ou C, história familiar de hepatopatia genética, diabetes melito, obesidade, uso concomitante de fármacos hepatotóxicos, não uso de folato durante tratamento com MTX e hiperlipidemia.

A elevação de transaminases/aminotransferases é comum. Em caso de elevação menor que 2 vezes o limite superior da normalidade podem ser realizadas dosagens mais frequentes (2-4 semanas). Caso exceda 2 vezes o limite superior da normalidade, a dose de MTX deve ser reduzida; e se exceder 3 vezes o limite, considerar a suspensão do MTX^{37,41,100}.

Apesar de ser imunossupressor, o MTX na psoríase parece não aumentar o risco de neoplasias e de infecções oportunistas⁴¹. O risco de infecções graves também parece não estar aumentado¹⁴².

O fármaco é teratogênico sendo classe X na classificação da FDA/EUA, de forma que contracepção efetiva deve ser realizada em mulheres em idade fértil. Homens também devem ser orientados quanto a medidas contraceptivas¹⁴². Pacientes do sexo feminino não podem



engravidar, assim como homens as suas parceiras por pelo menos 3 meses após a suspensão do medicamento^{37,142}.

Em casos de cirurgias eletivas, recomenda-se a suspensão do metotrexato de um a um dia e meio antes do procedimento cirúrgico¹⁴³.

A toxicidade pulmonar com padrão de pneumonite aguda é rara e parece ser idiossincrásica, não guardando relação com a dose. Já o padrão insidioso com fibrose pulmonar não é tão incomum, de forma que avaliação radiológica e provas de função pulmonar devem ser solicitados caso o paciente apresente sintomas como dispneia e tosse seca persistente⁴¹.

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

A avaliação da indicação ou da continuidade do uso do medicamento deve ser cuidadosamente avaliada nas seguintes situações: alterações das funções hepática ou renal, cirrose, etilismo, idade avançada, colite ulcerativa, história de hepatite, desejo ativo de engravidar, incapacidade de compreensão sobre o tratamento, gastrite, úlcera gástrica aguda, malignidade prévia, infecções ativas, obesidade, insuficiência cardíaca congestiva e diabetes melito¹⁰⁰.

Ciclosporina

Pode ser considerada o tratamento de resgate mais do que uma escolha de terapia de longo prazo; portanto deve ser utilizada durante o tempo mínimo para obter remissão da psoríase e por um período máximo de 2 anos. A redução da dose deve ser gradual (0,5 mg/kg a cada 15 dias) para evitar o fenômeno de rebote¹⁴⁴.

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

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



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

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

A elevação de creatinina ocorre em 5%-30% dos casos. Recomenda-se que os pacientes que apresentarem aumento dos níveis de creatinina de até 30% em relação ao exame basal devem ser orientados a aumentar ingestão hídrica. Se a creatinina sérica aumentar em 30%-50% (mesmo que os valores permaneçam dentro da normalidade), uma redução de 25% da dose deve ser realizada e a creatinina deverá ser reavaliada em 30 dias. Se um aumento de creatinina persistir a partir de 30% a ciclosporina deverá ser suspensa. Se um aumento de 50% nos níveis de creatinina ocorrer, a dose de ciclosporina deve ser reduzida em pelo menos 50%. Uma nova dosagem sérica de creatinina deve ser realizada em 30 dias e se o aumento persistir em torno de 30% do basal, o medicamento deve ser suspenso. O dano renal segue um padrão contínuo, iniciando com elevação de creatinina e evoluindo para dano estrutural irreversível¹⁴⁵.

A hipertensão arterial é um efeito adverso frequente. Caso o paciente desenvolva nas aferições de seguimento níveis de pressão sistólica acima de 160 mmHg e 90 mmHg de diastólica um anti-hipertensivo deve ser iniciado. Bloqueadores do canal de cálcio como a anlodipino são o fármaco de escolha. Caso a pressão arterial permaneça em níveis acima desses valores após o início do anlodipino, a ciclosporina deve ser reduzida em 25% da dose, ou suspensa caso o paciente permaneça hipertenso mesmo com a redução de dose^{37,41}. O nifedipino também pode ser utilizado com a ressalva que ele e a ciclosporina podem induzir hiperplasia gengival. Outros antagonistas do cálcio como o diltiazem, nifedipina e verapamil devem ser evitados por aumentarem os níveis séricos de ciclosporina. Inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina podem aumentar o risco de hipercalcemia e os beta-bloqueadores podem ser gatilho para a psoríase³⁷.

A elevação de transaminases/aminotransferases ou bilirrubinas totais também pode ocorrer. Caso se elevem acima de duas vezes o limite de normalidade uma redução de 25% da dose de ciclosporina deve ser efetuada e os níveis reavaliados em 30 dias. Se permanecerem elevados a ciclosporina deve ser suspensa³⁷.



Outro efeito adverso frequente é a hiperlipidemia com aumento nos níveis de colesterol e triglicéridos. Neste caso, a conduta inicial deve ser feita com dieta e mudança de hábitos. Caso os níveis se mantenham elevados deve ser considerada a redução na dose ou a suspensão da ciclosporina. Existem evidências de que a associação da ciclosporina com fibratos pode levar a dano renal grave, e de que ela pode aumentar os níveis plasmáticos de estatinas potencializando o risco de efeitos miotóxicos destes medicamentos como a rabdomiólise³⁷.

Outros efeitos menos frequentes como a hipercalemia e a hiperuricemia devem ser manejados com alterações dietéticas e aumento da ingesta hídrica. Caso não ocorra melhora a dose deve ser reduzida em 25% ou suspensa se as elevações persistirem. O alopurinol pode aumentar os níveis séricos de ciclosporina. A hipomagnesemia pode ocorrer também e costuma responder com reposição de magnésio³⁷.

A ciclosporina aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias, principalmente as neoplasias cutâneas e linfoproliferativas. Este risco aumenta com o tempo de tratamento e com o uso de terapias prévias como a fototerapia e o MTX^{37,41}. O carcinoma espinocelular (CEC) é a neoplasia de pele mais associada. O risco de câncer de pele parece aumentado nos pacientes que receberam fototerapia por longo prazo, devendo a ciclosporina ser evitada nos pacientes que já utilizaram esta modalidade terapêutica. Assim, o uso de protetores solares deve ser encorajado em todas as consultas e a pele deve ser cuidadosamente examinada em busca de neoplasias e biopsiada no caso de lesões suspeitas, já que o diagnóstico clínico de CEC pode ser difícil em pacientes com placas de psoríase ativa^{37,88}.

O risco de infecções bacterianas, virais e parasitárias está aumentado, assim como o de infecções oportunistas. Entretanto, estas não costumam ser intercorrências comuns nos pacientes com psoríase. A ciclosporina está, em geral, contraindicada no caso de infecções crônicas como as hepatites B, C e HIV, embora alguns trabalhos tenham mostrado segurança no uso de pacientes com hepatites B e C^{37,41}. As vacinas com agentes vivos devem ser evitadas¹⁰⁰.

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

Inexistem recomendações específicas para idosos, mas deve-se atentar para um maior risco de efeitos adversos, particularmente de dano renal. Outros pacientes com maior risco para efeitos

adversos são obesos, diabéticos, hipertensos e etilistas¹⁴⁴. A experiência clínica com ciclosporina em crianças para tratamento de dermatoses ou afecções reumatológicas tem demonstrado efeitos adversos e complicações semelhantes aos dos adultos¹⁰⁰. Em casos de cirurgias eletivas, suspender o medicamento um dia e meio antes¹⁴³.

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

A avaliação da indicação de uso do medicamento deve ser cuidadosamente avaliada nas seguintes situações: terapias carcinogênicas prévias, uso prévio de MTX por longo prazo, pacientes imunossuprimidos ou com infecções ativas, gestação e amamentação, psoríase desencadeada por infecção grave ou medicamentos (beta-bloqueador, lítio ou anti-malárico), hepatopatia grave, uso simultâneo de medicamentos nefrotóxicos, hiperuricemia, hipercalemia e doenças relacionadas ao álcool.

Medicamentos Biológicos

Adalimumabe e etanercepte

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

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

- Hemograma completo;
- dosagem sérica de transaminases/aminotransferases (TGP/ALT e TGO/AST), fosfatase alcalina (FA) e gama-GT;
- dosagem sérica de creatinina;
- dosagem sérica de proteína C reativa (PCR);
- exames sorológicos para hepatite B (incluindo anti-HBC para descartar infecção prévia), HIV e HCV;
- teste de gravidez;
- radiografia simples de tórax em PA e perfil;
- prova tuberculínica (reação de Mantoux, prova cutânea de derivado proteico purificado – PPD, sigla em Inglês); e
- exame sumário de urina (EAS – elementos anormais e sedimento).

O hemograma, as enzimas hepáticas e a creatinina, devem ser repetidos após 4 semanas do início do tratamento, após 12 semanas do início do tratamento e, em seguida, a cada 3 meses. A PCR pode ser repetida a cada 3 meses. Inexiste indicação formal de exame do sedimento urinário e urocultura de rotina, podendo a solicitação ser individualizada em caso de pacientes de risco. São desnecessários ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática e renal. Entretanto, deve ser utilizado com cautela em pacientes com hepatite alcoólica moderada a grave.

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

Dados agrupados de ensaios clínicos controlados por placebo mostram que o adalimumabe é um agente biológico eficaz e seguro (baixa incidência de eventos adversos associados a medicamentos)¹⁴⁶. As reações locais à injeção são os efeitos adversos mais comumente relatados. Outros efeitos adversos frequentes, de menor gravidade, incluem cefaleia e erupções cutâneas.

O tratamento com anti-TNF está associado ao aumento na incidência de infecções^{116,147,148}. Estas, em sua maioria, consistem em infecções de vias aéreas superiores e do trato gênito-urinário. Infecções mais sérias incluem endocardite, pneumonia, artrite séptica, infecções de próteses e pós-operatórias, erisipelas, celulites, diverticulites e pielonefrites¹⁴⁸.

O tratamento com fármacos da classe dos anti-TNF pode suprimir sintomas como febre o que deve levar a um cuidado adicional para pacientes que residem em áreas onde certos agentes infecciosos oportunistas são endêmicos³⁷.

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

O adalimumabe e etanercepte podem piorar a insuficiência cardíaca em pacientes com doença pré-existente. Desta forma estão contraindicados naqueles com classes III e IV de NYHA.

Pacientes com quadros mais brandos devem ser monitorados com cautela e serem acompanhados por cardiologista.

Existem poucos dados da influência dos anti-TNF nos pacientes com psoríase submetidos a procedimentos cirúrgicos, entretanto, em cirurgias eletivas, é recomendado interromper o tratamento com adalimumabe de oito a onze semanas antes do procedimento cirúrgico, especialmente nos pacientes com diabetes e risco aumentado de infecções¹⁴³. Para o etanercepte, o tratamento deve ser suspenso de duas a três semanas antes do procedimento cirúrgico e deve ser reiniciado após completa cicatrização desde que infecção sejam descartada¹⁴³.

Os anti-TNF como classe podem desencadear o surgimento de doenças desmielinizantes, como a esclerose múltipla, ou agravar seu curso em pacientes já portadores destas doenças. Assim, seu uso não é recomendado naqueles com história pessoal ou familiar de doenças desmielinizantes¹⁴⁹.

A terapia com anti-TNF pode induzir o desenvolvimento de autoanticorpos antinucleares e anti-DNA dupla hélice, sendo estes geralmente do tipo IgM e tendem a desaparecer após a interrupção do tratamento. O uso do etanercepte está associado ao surgimento destes anticorpos em 10% a 70% nos casos de artrite reumatoide e em 18% dos pacientes com psoríase¹⁵⁰. O desenvolvimento de uma síndrome lúpus-símile pode acontecer raramente com ambos os medicamentos e, neste caso, o tratamento deve ser interrompido.

Alguns autores recomendam a solicitação de FAN antes do início do tratamento com anti-TNF para facilitar a identificação de casos de eventos autoimunes desencadeados pelo medicamento³⁷.

O desenvolvimento de anticorpos anti-medicação também pode acontecer em uma frequência considerável de pacientes, e pode repercutir em perda de eficácia do adalimumabe, levando à falha secundária do tratamento¹⁵¹. Já com o etanercepte, os anticorpos são não neutralizantes não interferindo na sua eficácia clínica.

Em uma análise de ensaios clínicos de 23.458 pacientes em uso de adalimumabe para diferentes diagnósticos (artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, artrite reumatoide juvenil, psoríase cutânea e doença de Crohn) acompanhados em estudos de longo prazo por até



12 anos, as taxas de mortalidade nos grupos tratados com adalimumabe foram menores que a esperada para a população geral. Entre as infeções, a mais comum na psoríase foi a celulite (0,3/100 pacientes-ano) e na artrite psoriásica as infeções de trato urinário (0,4/100 pacientes-ano). Além disso, os pacientes em uso de adalimumabe apresentaram um número maior de casos de câncer de pele não melanoma do que o esperado na população geral¹⁴⁶.

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

Ustequinumabe, Secuquinumabe e Risanquizumabe

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

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

- Hemograma completo;
- dosagem sérica das transaminases/aminotransferases (TGP/ALT e TGO/AST), FA e gama-GT;
- dosagem sérica de creatinina sérica;
- dosagem sérica de proteína C reativa (PCR);
- exames sorológicos para hepatite B (incluindo anti HBC para descartar infeção prévia), HIV e HCV;
- teste de gravidez;
- radiografia simples de tórax em PA e perfil;
- prova tuberculínica (reação de Mantoux, prova cutânea de derivado proteico purificado – PPD, sigla em Inglês); e
- exame sumário de urina (EAS – elementos anormais e sedimento).

O hemograma, as enzimas hepáticas e a creatinina devem ser repetidos após 4 semanas do início do tratamento e, em seguida, a cada 3 meses antes de cada injeção no caso do ustequinumabe e risanquizumabe. Para o secuquinumabe, devem ser repetidos após 4 semanas do início do tratamento, após 12 semanas do início do tratamento e, em seguida, a cada 3 meses. A PCR



pode ser repetida a cada 3 meses. Inexiste indicação formal de exame do sedimento urinário e urocultura de rotina, podendo a solicitação ser individualizada em pacientes de risco.

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

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

Em casos de cirurgias eletivas com alto risco para complicações infecciosas, é recomendada a interrupção do uestequinumabe doze semanas antes da data do procedimento cirúrgico. Já o secuquinumabe deve ser suspenso de doze a dezesseis semanas antes do procedimento¹⁴³. O risanquizumabe também deve ser suspenso antes de cirurgia eletiva e o médico deve ser consultado sobre o período de interrupção da terapia antes do procedimento cirúrgico¹⁵².

Em meta-análises de estudos controlados por placebo a incidência de eventos adversos comuns e eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos tratados com uestequinumabe e os grupos placebo^{137,147,153}. Nas fases subsequentes dos estudos, a incidência de infecções graves permaneceu baixa, acometendo menos de 1% dos pacientes, mesmo com cinco anos de seguimento^{117,137,154}.

Em uma análise de todos os dados de segurança de ensaios com pacientes com psoríase realizada pela FDA/EUA, baseada em dados de 2.266 pacientes dos quais 70% usaram uestequinumabe por pelo menos 6 meses mostrou ausência de associação com linfopenia ou



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

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

Eventos adversos cardiovasculares maiores (EACM) foram observados com o uso de braquinumabe, um anti-IL 12/23 semelhante ao ustequinumabe. Entretanto, recente revisão sistemática com meta-análise envolvendo 18.024 pacientes de 38 ECRs de tratamento de psoríase não detectou aumento de risco de EACM em usuário de adalimumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe frente a placebo¹⁵⁵. Em dois ensaios clínicos randomizados, fase III, incluindo 506 e 491 pacientes adultos com psoríase moderada a grave, respectivamente, também não foi detectado aumento do risco de EACM em usuários de risanquizumabe comparado com ustequinumabe e placebo¹¹⁹.

As infecções por *Candida* em indivíduos recebendo secuquinumabe são mais frequentes que no grupo placebo, apresentando incidência de 3,5 casos por 100 pacientes tratados por ano. A maioria dos casos foram de candidíase oral e vulvovaginal, e foram facilmente tratados sem necessidade de interrupção do tratamento com secuquinumabe¹⁵⁶.

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

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 para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

Quando da publicação deste PCDT, os pacientes que já estiverem em uso de medicamento biológico para a psoríase deverão ser avaliados para manutenção do tratamento e inclusão neste Protocolo.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12. REFERÊNCIAS

1. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;217(2):169-72.
2. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(3):394-401.
3. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(8):1197-202.
4. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):e167-e8.
5. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;216(4):366-72.
6. Silva JDT MM, Bonamigo RR. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. *An Bras Dermatol*. 2006;81(2):143-9.
7. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental dermatology*. 2007;16(10):779-98.
8. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(18):1899-912.
9. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):563-7.
10. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3 Pt 1):401-7.
11. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(10):Cd009481.
12. IEA F, Klaus, W, K A, L G, S K. Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. 6th, editor2003.
13. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
14. Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):20-3.
15. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985;13(3):450-6.
16. Aslanian FM, Lisboa FF, Iwamoto A, Carneiro SC. Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(1):141-2.

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

34. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5.
35. Hodge L, Comaish JS. Psoriasis: current concepts in management. *Drugs*. 1977;13(4):288-96.
36. Voorhees JJ. Pathophysiology of psoriasis. *Annual review of medicine*. 1977;28:467-73.
37. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277-94.
38. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):136-9.
39. Sampogna F, Gisondi P, Tabolli S, Abeni D. Impairment of sexual life in patients with psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2007;214(2):144-50.
40. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(5):375-431.
41. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia. –
2 ed. Rio de Janeiro:.
42. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MD. Psoríase na infância e na adolescência. *An Bras Dermatol*. 2009;84(1):9-20.
43. Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. *The American Journal of dermatopathology*. 1979;1(3):199-214.
44. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Archives of dermatological research*. 1983;275(3):181-9.
45. 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(9):2198-203.
46. 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.
47. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. 2008;159(3):513-26.
48. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*. 2011;303(1):1-10.
49. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):826-50.
50. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64:ii65-8; discussion ii9-73.
51. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *The British journal of dermatology*. 2005;152(5):861-7.



52. Bula do medicamento Dexametasona, acetato. Creme dermatológico 1,0 mg/g. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351872881200877/?substancia=76>.
Acesso em 24/07/2019.
53. Bula do medicamento Clobetasol, propionato. Solução capilar 0,5 mg/g. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351094319200551/?substancia=7819>.
Acesso em 24/07/2019.
54. Bula do medicamento Clobetasol, propionato. Creme dermatológico 0,5 mg/g. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510131730001/?substancia=7819> .
Acesso em 24/07/2019.
55. Bula do medicamento Calcipotriol. Pomada 50 mcg/g . Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351142798201168/?substancia=1597> .
Acesso em 24/07/2019.
56. Bula do medicamento Acitretina. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351352646201858/?substancia=444>.
Acesso em 24/07/2019.
57. Blau Farmacêutica S/A. Bula do medicamento Metotrexato de sódio. Metrexato®. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000017929929/?substancia=6707>.
Acesso em 24/07/2019.
58. Bula do medicamento Ciclosporina. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510157360015/?substancia=1999>.
Acesso em 24/07/2019.
59. Bula do medicamento Adalimumabe, Humira®. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351068850201478/?substancia=20272>.
Acesso em 24/07/2019.
60. Bula do medicamento Etanercepte, Enbrel® PFS. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351099744201710/?substancia=19763>.
Acesso em 24/07/2019.
61. Bula do medicamento Ustequinumabe, Stelara®. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351630200200806/?substancia=25220>.
Acesso em 24/07/2019.
62. Bula do medicamento Secuquinumabe, Cosentix®. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351101731201491/?substancia=25708>.
Acesso em 24/07/2019.
63. Bula do medicamento risanquizumabe, Skyrizi® Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351679594201864/?substancia=26345>: Acesso em: 29/03/2021; [
64. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(5):824-37.
65. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmun Rev. 2015;14(6):503-9.

66. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):1-13.
67. Napolitano M, Megna M, Balato A, Ayala F, Lembo S, Villani A, et al. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):125-42.
68. Sanclemente G, Murphy R, Contreras J, Garcia H, Bonfill Cosp X. Anti-TNF agents for paediatric psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11):Cd010017.
69. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Relatório de recomendação nº 385. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoríase.pdf ed. Brasília/DFOutubro/2018.
70. Ntais D, Davies LM, Health A, Centre S. These articles have been accepted for publication in the *British Journal of Dermatology* and are currently being edited and typeset. Readers should note that articles published below have been fully refereed, but have not been through the copy-editing process. 2014;44(0) 4.
71. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(5 Pt 1):796-802.
72. Seite S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. *Experimental dermatology*. 2009;18(12):1076-8.
73. Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(8):905-12.
74. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD005028.
75. van de Kerkhof PC, Wasel N, Kragballe K, Cambazard F, Murray S. A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2005;210(4):294-9.
76. Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(6):463-78.
77. Menter A, Abramovits W, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(1):52-7.
78. Tan J, Thomas R, Wang B, Gratton D, Vender R, Kerrouche N, et al. Short-contact clobetasol propionate shampoo 0.05% improves quality of life in patients with scalp psoriasis. *Cutis*. 2009;83(3):157-64.
79. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, Jacobs A, Schmitt J, Schlager C, et al. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD009687.
80. Takahashi MD. Consenso Brasileiro de Psoríase. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009

81. Almutawa F, Thalib L, Hekman D, Sun Q, Hamzavi I, Lim HW. Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(1):5-14.
82. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(1):73-80.
83. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(1):114-35.
84. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol*. 1997;133(12):1514-22.
85. Larko O, Swanbeck G. Home solarium treatment of psoriasis. *The British journal of dermatology*. 1979;101(1):13-6.
86. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PC, Evers AW, Gerritsen MJ. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *The British journal of dermatology*. 2009;161(6):1351-6.
87. 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(6):328-35.
88. Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet*. 1981;1(8225):853-7.
89. Sivanesan SP, Gattu S, Hong J, Chavez-Frazier A, Bandow GD, Malick F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(5):793-8.
90. Stern RS, Study PF-U. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(4):553-62.
91. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CE. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: systematic review of efficacy and tolerability. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1536-43.
92. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(4):351-7.
93. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(6):1013-8.
94. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate--ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982;7(6):758-62.

95. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis--a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(5):595-600.
96. Calzavara-Pinton P, Leone G, Venturini M, Sala R, Colombo D, La Parola IL, et al. A comparative non randomized study of narrow-band (NB) (312 +/- 2 nm) UVB phototherapy versus sequential therapy with oral administration of low-dose Cyclosporin A and NB-UVB phototherapy in patients with severe psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2005;15(6):470-3.
97. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1991;24(4):591-4.
98. Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, Koster W, Lengen W, Lensing W, et al. Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol.* 1990;126(4):482-6.
99. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):Cd001433.
100. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2009;61(3):451-85.
101. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol.* 1999;26(3):141-9.
102. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1997;133(6):711-5.
103. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1998;38(3):478-85.
104. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *The New England journal of medicine.* 1979;301(10):555.
105. 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(3):302-9.
106. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:Cd011535.
107. Gomez-Garcia F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Velez Garcia-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *The British journal of dermatology.* 2017;176(3):594-603.
108. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(8):1646-54.
109. Cui L, Chen R, Subedi S, Yu Q, Gong Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2018;62:46-58.

110. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(6):569-78.

111. Gupta AK, Daigle D, Lyons DC. Network Meta-analysis of Treatments for Chronic Plaque Psoriasis in Canada. *J Cutan Med Surg.* 2014;18(6):371-8.

112. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2641-8.

113. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology.* 2012;166(1):179-88.

114. Xiong HZ, Gu JY, He ZG, Chen WJ, Zhang X, Wang JY, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):3156-72.

115. Galvan-Banqueri M, Marin Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(2):121-30.

116. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(6):365-74.

117. Ryoo JY, Yang HJ, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2016;50(5):341-51.

118. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, et al. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *The British journal of dermatology.* 2015;172(2):504-12.

119. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet.* 2018;392(10148):650-61.

120. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020(1).

121. Therene C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L. Efficacy of Systemic Treatments of Psoriasis on Pruritus: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(1):38-45.

122. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Relatório de recomendação nº 534 Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921_Relatorio_Risanquizumab_e_psoríase_534.pdf; Brasília/DFsetembro/2020; [

123. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1207-11.
124. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1373-83.
125. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80(4):1029-72.
126. Li W, Ghamrawi R, Haidari W, Feldman SR. Risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Annals of Pharmacotherapy.* 2020;54(4):380-7.
127. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *The British journal of dermatology.* 2021;184(1):50-9.
128. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2540-7.
129. 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.
130. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000951.
131. Cestari T DL, Prati C. *Psoríase na infância.* R R, editor. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. 252 p.
132. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology.* 2014;170(2):274-303.
133. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(5):645-69.
134. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1493-9.
135. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062.
136. de Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D.* 2017;17(1):29-51.
137. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clinical and experimental dermatology.* 2014;39(6):696-707.

138. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *The New England journal of medicine*. 1997;336(15):1041-5.
139. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1582-5.
140. Pasker-de Jong PC, Wielink G, van der Valk PG, van der Wilt GJ. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol*. 1999;135(7):834-40.
141. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *The British journal of dermatology*. 2008;159(4):931-5.
142. Yiu ZZ, Griffiths CE, Warren RB. Safety of biological therapies for psoriasis: effects on reproductive potential and outcomes in male and female patients. *The British journal of dermatology*. 2014;171(3):485-91.
143. Choi YM, Debbaneh M, Weinberg JM, Yamauchi PS, Van Voorhees AS, Armstrong AW, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(4):798-805.e7.
144. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na dermatologia. *An Bras Dermatol*. 2010;85(1):9-22.
145. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 2:19-27.
146. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(4):517-24.
147. Sorenson E, Koo J. Evidence-based adverse effects of biologic agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: Providing clarity to an opaque topic. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(6):493-501.
148. Yiu ZZN, Exton LS, Jabbar-Lopez Z, Mohd Mustapa MF, Samarasekera EJ, Burden AD, et al. Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1584-91.
149. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF-alpha Blockers. *Current neurology and neuroscience reports*. 2017;17(4):36.
150. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719-26.
151. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2014;170(2):261-73.
152. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID1398]. Committee Papers Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/evidence/committee-papers-pdf-6895106173>; 28 março 2020; 2018 [

153. Correr CJ, Rotta I, Teles Tde S, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica*. 2013;29 Suppl 1:S17-31.
154. Liu Y, Gong JP, Li WF. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J*. 2014;29(3):131-8.
155. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. 2017;176(4):890-901.
156. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *The British journal of dermatology*. 2017;177(1):47-62.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

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

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

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

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

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

– **alcatrão mineral, dexametasona, calcipotriol, adalimumabe, risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe**: medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);

– **ácido salicílico, clobetasol e ciclosporina**: medicamentos classificados na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);

– **acitretina e metotrexato**: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar);

– efeitos adversos do **ácido salicílico**: vermelhidão, ressecamento, queimadura, hiperpigmentação temporária, formação de crostas;

– efeitos adversos do **alcatrão mineral**: irritação da pele e queimação;

– efeitos adversos do **clobetasol**: piora da lesão, surgimento ou piora da coceira, inchaço, dor, ardor ou vermelhidão no local onde foi usado o medicamento; em casos de uso prolongado e em áreas extensas, alterações na pele, aumento do crescimento dos pelos no corpo, sinais e sintomas do excesso de hormônios da adrenal (aumento da pressão arterial, aparecimento de espinhas, estrias, inchaços, ganho de peso inesperado, dor óssea, problemas nos olhos, dor de cabeça);

– efeitos adversos do **calcipotriol**: eventualmente irritação local transitória, dermatite facial, com aparecimento de coceira, inchaço, dor, ardor ou vermelhidão na pele;

– efeitos adversos da **dexametasona**: sensação de ardência, coceira, irritações, securas, foliculite, hipertricose, erupções acneiformes, hipopigmentação, dermatite alérgica de contato, maceração da pele, estrias e brotoejas;

– efeitos adversos da **acitretina**: dores musculares, dores nas articulações, dores de cabeça, náusea, 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, náusea 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, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;

– efeitos adversos do **adalimumabe e etanercepte**: reações no local da aplicação da injeção como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial; reações mais graves: infecções oportunistas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como faringite, rinite, laringite, tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;

– efeitos adversos do **ustequinumabe, secuquinumabe e risanquizumabe**: reações no local da aplicação da injeção como dor e vermelhidão, tonturas, diarreia, vômitos, enjoos, nasofaringite, dor de cabeça, infecções oportunistas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como faringite, rinite, laringite, coceiras, dores musculares e nas articulações;

– medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula; acitretina também é contraindicada em casos de alergia à vitamina A e seus derivados.

– alguns medicamentos biológicos aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada antes do início do tratamento pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para tratamento apropriado;

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

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

() Sim () Não

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

- | | |
|----------------------|----------------------|
| () ácido salicílico | () acitretina |
| () adalimumabe | () alcatrão mineral |
| () calcipotriol | () ciclosporina |
| () clobetasol | () dexametasona |



- () etanercepte () metotrexato
() secuquimabe () risanquizumabe
() ustequinumabe

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

Nota 1: A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

Nota 2: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 3: A fototerapia é compatível com os procedimentos 03.03.08.010-8 - Fototerapia (por sessão) e 03.03.08.011-6 - Fototerapia com fotossensibilização (por sessão), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

Nota 4: A Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS inclui o procedimento especial hospitalar 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola).

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

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. APRESENTAÇÃO

Este Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Psoríase, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão).

O presente documento de trabalho teve como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

2. METODOLOGIA

A) **Levantamento de informações para planejamento da reunião com os especialistas**

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

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT de Psoríase, conforme Portaria SAS/MS nº 1229, de 5 de novembro de 2013.

- Os medicamentos atualmente disponíveis são: ácido salicílico pomada, alcatrão mineral pomada, clobetasol creme e solução capilar, dexametasona creme, calcipotriol pomada, acitretina, metotrexato e ciclosporina. Não há solicitação de nenhuma nova tecnologia na Conitec.

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

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

B) Reunião com especialistas

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

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

c) Elaboração de parecer-técnico científico (PTC)

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

d) Buscas na literatura para atualização do PCDT

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

Quadro A – Pergunta PICO – intervenções terapêuticas

População	Pacientes com psoríase
Intervenção	Tratamento clínico

Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	PASI 75, melhora subjetiva das lesões, melhora da qualidade de vida, efeitos adversos
Tipos de estudos	Meta-análises

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

- Meta-análises; e
- artigos considerados relevantes pelos autores.

O **Quadro B** apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

Quadro B - Buscas sobre intervenções terapêuticas – Meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 18/10/2018	"Psoriasis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) AND ("2013/11/09"[PDAT] : "2018/10/18"[PDAT])	36	8 Motivo das exclusões: - não respondiam a pergunta PICO: 9 - indisponível no Brasil ou irrelevantes: 7 - não eram meta-análises: 10
Embase Data da busca: 18/10/2018	'psoriasis'/exp/mj AND 'therapy'/exp/mj AND [meta analysis]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2013-2018]/py	54	9 Motivo das exclusões: - meta-análises de estudos observacionais: 2 - medicamento indisponível no Brasil ou irrelevante: 5 - não eram meta-análises: 7 - não respondiam à pergunta pico: 21 - resumos de congressos: 3 - revisões narrativas: 1 - comentários sobre estudos: 2 - selecionados na busca Pubmed e Cochrane: 3 - estudo repetido na mesma base: 1
Cochrane Library Data da busca: 18/10/2018	'MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees'	6	3 Motivo das exclusões: - outra doença: 1 - não respondiam à pergunta PICO: 1 - selecionado na busca Pubmed: 1

Os artigos selecionados encontram-se na **Tabela 1**.

3. ATUALIZAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA PSORÍASE APÓS A INCORPORAÇÃO DO RISANQUIZUMABE NO SUS – VERSÃO 2021

O objetivo da atualização do PCDT foi a disponibilização de novo tratamento no SUS, o risanquizumabe, o qual não constava no momento de elaboração da versão anterior do PCDT da Psoríase (Portaria Conjunta nº 10/SAES e SCTIE/MS, de 6 de setembro de 2019), conforme o Relatório de Recomendação nº 472 - PCDT - Psoríase – Agosto de 2019, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

A decisão da Conitec, conforme reportado no Relatório de Recomendação nº 534 – Risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave (Portaria SCTIE/MS nº 40, de 18 de setembro de 2020), relacionada à avaliação do risanquizumabe, foi: “recomendar a incorporação no SUS do risanquizumabe para psoríase moderada a grave, com a recomendação de renegociação dos preços para as tecnologias já incorporadas no SUS para essa indicação.”

Processo de atualização do PCDT:

Houve a atualização na sessão sobre tratamento da psoríase moderada a grave, sendo incluído o risanquizumabe entre as opções tratamento com medicamentos biológicos.

Foi utilizada a síntese de evidência realizada para risanquizumabe de acordo com o apresentado no relatório de recomendação da Conitec nº 534 - Risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave.

A premissa considerada foi que o risanquizumabe consiste em opção de tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação do adalimumabe (primeira etapa de tratamento com medicamentos biológicos), conforme descrito no Relatório de Recomendação nº 534 da Conitec.

O referido relatório de recomendação considera que os biológicos anti-interleucinas IL-17 (secuquinumabe) e IL-12/23 (ustequinumabe) estão na segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe.

O risanquizumabe pertence à classe de medicamentos anti-IL-23, e por isso, foi avaliado em comparação ao medicamento da mesma classe (ustequinumabe).

Não houve painel de diretrizes, sendo a atualização procedida pela Coordenação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS).

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Psoríase foi apresentada na 88ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada em abril de 2021. A reunião teve a presença de representantes do Departamento de Gestão, Incorporação e Inovação de Tecnologias em Saúde (DGITIS/SCTIE), Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES). Após a subcomissão, os ajustes necessários foram realizados e, em seguida, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 97ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

Consulta Pública

A Consulta Pública nº 52/2021, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Psoríase, foi realizada entre os dias 16/06/2021 e 05/07/2021. Foram recebidas 198 contribuições, que podem ser verificadas em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210706_CP_CONITEC_52_2021_PCDT_Psorase.pdf.

Tabela 1 – Descrição dos estudos

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

	em comparação ao controle. - Objetivo: Avaliar o efeito da perda de peso, com a mudança na dieta e no estilo de vida, na gravidade da psoríase, visto que o efeito da perda de peso com medidas não medicamentosas, na doença, é ainda questionável.						-Não foi feito um funnel plot para análise de viés de publicação, porque haviam poucos estudos incluídos na meta-análise.
<i>Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis</i> (2011), 10	- Protocolo para uma revisão. - Período da busca: Até agosto de 2013 e outras bases de dados até novembro de 2012. - Bases consultadas: Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE (de 1948), EMBASE (de 1974), CNKI (de 1974), CBM (de 1978). Bancos de dados de ECRs em andamento: www.controlledtrials.com , www.clinicaltrials.gov , www.anzctr.org.au , www.chictr.org , www.who.int/trialsearch . Resumos de conferências dermatológicas: World Congress of Dermatology (de 1980), International Congress of Dermatology (de 1980), European Academy of Dermatology and Venereology (de	- Número de estudos incluídos: 13 ECRs (alguns fizeram comparações entre os participantes e outros compararam cada paciente com ele mesmo). - Número de participantes: 662 participantes.	Qualquer pessoa com diagnóstico de psoríase vulgaris, independente da idade, raça, gênero ou da gravidade de suas lesões.	- Intervenção: Qualquer fototerapia NB-UVB (na maioria dos estudos, NB-UVB foi usado 3x/semana, exceto em dois (Gordon 1999; Yones 2006) que utilizou 2x/semana. - Controle: *BB-UVB (usado de 3 a 5 vezes por semana (Kirke 2007; Larko 1989; Storbeck 1993); *fotoquimioterapia PUVA (usada de 2 (Dawe 2003) ou 3 vezes por semana (Salem 2010; Snellman 2004), como terapia simples ou combinada. *PUVA oral (usada 2 (Gordon 1999; Green 1992; Markham 2003; Yones 2006) ou 3 (Chauhan 2011; Özdemir 2008) vezes por semana); *PUVA tópica (usada 3x/semana).	- Primários: 1)Melhora global avaliada pelo participante; 2)Porcentagem de participantes alcançando PASI 75; 3)Abandonos devido aos efeitos adversos; 4)Taxa de depuração. *Baseado no tempo da medida dos desfechos, os desfechos primários serão classificados em 3 categorias: curto prazo (até 4 semanas), médio prazo (de 4 semanas a 6 meses) e longo prazo (mais de 6 meses). - Secundários: 1)Score de avaliação global do médico; 2)Índice dermatológico de qualidade de vida (DLQI); 3)Número de tratamentos para completar a depuração; 4)Porcentagem de participantes que alcançaram depuração total na opinião do médico.	Em um ECR de NB-UVB comparado com PUVA oral em pacientes com CPP, a diferença no PASI 75 não foi estatisticamente significativa (RR 0,91, 95% (IC) 0,63 a 1,32; N = 51; baixa qualidade). Em 3 outros ECR de CPP, as taxas de depuração foram inconsistentes, porque em 1, não houve diferença entre os grupos (RR 1,01, 95% IC 0,91 a 1,12; N = 54), e nos outros dois, as taxas de depuração foram estatisticamente significativas a favor de PUVA oral: RR 0,66, 95% IC 0,47 a 0,93; N = 93 e RR 0,75, 95% IC 0,59 a 0,96; N = 100, respectivamente. Dados agrupados desses 3 estudos indicaram que abandonos devido aos efeitos adversos não foram significativamente diferentes entre os grupos (RR 0,71, 95% IC 0,20 a 2,54; N = 247; baixa qualidade). A evidência da comparação de NB-UVB com bath-PUVA em termos de taxas de depuração para CPP foi inconsistente. Em participantes com PPP, um ECR encontrou que não havia diferenças significativas entre NB-UVB e PUVA tópica em	-Um estudo publicado (Nazari 2005) aparentemente se encaixou nos critérios de inclusão, mas os autores não estiveram aptos ainda, de incluir ou não o artigo. -Requisições de dados não publicados para os autores falharam, e como consequência, a meta-análise não pode ser feita para alguns desfechos e comparações. -Resultados da revisão devem ser interpretados com cuidado.

	<p>1980). Literatura cinza e trials não publicados.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: Qualquer ECR envolvendo fototerapia NB-UVB versus BB-UVB ou fotoquimioterapia PUVA para psoríase, que incluía psoríase crônica em placa, psoríase gutata e psoríase palmoplantar; independente da língua ou estado de publicação.</p> <p>- Objetivo: Avaliar os efeitos de fototerapia ultravioleta B de banda estreita versus ultravioleta B de banda larga ou fotoquimioterapia psoraleno-ultravioleta A para psoríase.</p>			<p>*As seguintes comparações foram realizadas: NB-UVB vs PUVA; NB-UVB VS bath-PUVA; NB-UVB VS PUVA tópica; NB-UVB VS BB-UVB seletivo; NB-UVB combinada com retinoides vs PUVA combinada com retinoides; NB-UVB combinada com retinoides vs BB-UVB combinada com retinoides; NB-UVB VS BB-UVB convencional; NB-UVB combinado com dithranol vs BB-UVB combinado com dithranol.</p> <p>- Tempo de uso: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado.</p>		<p>termos de taxas de depuração (RR 0,09, 95% IC 0,01 a 1,56; N = 50; baixa qualidade). Dois ECRs encontraram que NB-UVB mais retinoides e PUVA mais retinoides tinham efeitos similares para o tratamento de pessoas com CPP ou GP em termos de taxas de depuração (RR 0,93, 95% IC 0,79 a 1,10; N = 90). Um ECR em pessoas com CPP não encontrou diferenças entre NB-UVB e BB-UVB seletivo em termos de taxas de depuração (RR 1.40, 95% IC 0,92 a 2,13; N = 100) e abandonos devido a efeitos adversos (RR 3,00, 95% IC 0,32 a 27,87; N = 100). Nenhum estudou reportou os desfechos primários estabelecidos nessa revisão para NB-UVB comparado com BB-UVB.</p>	
<p><i>Topical Treatments for Scalp Psoriasis</i> (2016),</p>	<p>- Revisão</p> <p>- Período da busca: não especificado.</p> <p>- Bases consultadas: não especificadas.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: não especificados.</p> <p>- Objetivo: Avaliar criticamente a efetividade relativa e tolerância das terapias tópicas disponíveis para psoríase no couro cabeludo e fornecer</p>	<p>- Número de estudos incluídos: não especificado.</p> <p>- Número de participantes: não especificado.</p>	<p>Pacientes com psoríase no couro cabeludo de grau moderada a grave.</p>	<p>- Intervenção: Corticoesteroides; Análogos de vitamina D3 (calcipotriol, tacalcitol, calcitriol e falecal itriol); Calcipotriol combinado com corticoesteroides; Queratolíticos; Unguentum Cocos Co; Alcatrão de carvão; Dithranol; Antimicóticos tópicos; Piritiona de zinco;</p>	<p>Gravidade da psoríase no couro cabeludo (não foram especificados métodos para medida).</p>	<p>Uma meta-análise de antipsoriásicos tópicos revelou que os únicos agentes para o tratamento de psoríase no couro cabeludo foram os corticoesteroides tópicos potentes e análogos de vitamina D3. O uso de terapias tópicas mais tradicionais alcatrão de carvão e dithranol, são restritas para altos níveis de inaceptabilidade dos pacientes. No entanto, algumas promessas estão sendo vistas nas combinações terapêuticas, e a visão dos autores, é de que um tratamento ótimo requer mais</p>	<p>-Falta de uma medida universal para a gravidade da psoríase.</p>

	recomendações para a seleção do tratamento.			<p>Fototerapia (psoraleno tópico e UVA);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Controle: não especificado. - Tempo de uso: não especificado. - Tempo de seguimento pós tratamento: não especificado. 		de um agente. Além disso, a sobreposição de psoríase no couro cabeludo e dermatite seborréica pode requerer o uso de agentes antimicóticos. Formulações tópicas são a chave para obter maior adesão ao tratamento e consequentemente sucesso terapêutico. As comparações diretas entre os trials é difícil devido a falta de uma medida universal validada para a gravidade da psoríase. Novos veículos de corticoides tópicos tem melhorado o tratamento para a psoríase. Terapia futura pode envolver combinação de corticoides com outros agentes antipsoriásicos em uma forma cosmeticamente aceitável, que retenha tanto a eficácia quanto a segurança.	
<i>Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis(2013).</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Revisão sistemática/ Meta-análise - Período da busca: De janeiro de 1980 a junho de 2012. - Bases consultadas: Medline, Embase, e Cochrane. - Critérios de elegibilidade: Estudos em humanos e reportados na literatura inglesa. Os estudos elegíveis eram randomizados e não randomizados, como séries de casos, que avaliaram a eficácia de fototerapia UVB, PUVA tópica e PDT no 	<ul style="list-style-type: none"> - Número de estudos incluídos: 23 estudos (13 avaliaram UVB, 4 avaliaram PUVA tópica, 3 compararam PUVA tópica com UVB e 3 avaliaram PDT); sendo que 6 eram ECRs e 17 séries de casos. - Número de participantes: não informado. 	Pacientes com psoríase em placa.	<p>Comparações entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> *PUVA tópica vs Fototerapia UVB; *Fototerapia UVB direcionada; *PUVA tópica; *PDT; - Tempo de uso: não relatado - Tempo de seguimento pós tratamento: Tempo de seguimento pós-tratamento não relatado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Primários: Porcentagem de pacientes que alcançaram que mostrou redução de pelo menos 75% no escore de gravidade em relação ao basal. - Secundários: Efeitos adversos, incluindo eritema doloroso e bolhas de estudos que avaliaram fototerapia UVB e PUVA tópica, assim como dor dos estudos que avaliaram PDT. 	<p>Uma meta-análise usando modelo de efeitos randômicos encontrou que PUVA tópica foi mais efetiva em comparação ao UVB direcionado não-laser [odds ratio: 3,48 (95% IC 0,56–21,84), $P = 0,183$]. A estimativa do efeito agrupado de eficácia (redução de 75% no escore de gravidade) de PUVA tópica, UVB direcionada e PDT foi: 77% (PUVA tópica), 61% (UVB direcionada), e 22% (PDT). PUVA tópica e fototerapia UVB direcionada são muito efetivas no tratamento de psoríase localizada. PUVA tópica parece ser mais efetiva em comparação a fototerapia UVB direcionada não-laser. Por outro lado, PDT tem menos eficácia e altas</p>	<ul style="list-style-type: none"> -PUVA tópica VS fototerapia UVB direcionada: heterogeneidade significativa entre os estudos, pelos estudos de Cochrane Q, $p=0,044$ e i^2 quase próximo a 70%. - Pequeno número de ECRs que avaliaram eficácia e segurança de fototerapia direcionada para psoríase. - Pequeno número de pacientes recrutados em cada estudo, sendo que o maior

	<p>tratamento de psoríase em placa.</p> <p>- Objetivo: Fornecer um conjunto de dados estimado da eficácia e segurança em curto prazo de fototerapia UVB (incluindo laser excimer (308-nm), luz excimer (308-nm) e luz NB-UVB localizado (311-313-nm), PUVA tópica e PDT no tratamento de placas de psoríase localizadas incluindo psoríase palmoplantar. Foi feita uma meta-análise de todos os estudos clínicos publicados para comparar UVB à PUVA.</p>					<p>porcentagens de efeitos adversos no tratamento de psoríase localizada.</p>	<p>inclui apenas 163 pacientes.</p> <p>- Heterogeneidade dos protocolos de tratamento em relação à dose inicial, aumento de dose e frequência do tratamento e uso de diferentes escores de gravidade para avaliar eficácia.</p>
<p><i>Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review(2016).</i></p>	<p>- Revisão</p> <p>- Período da busca: Até 7 de fevereiro de 2016.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Embase, The Cochrane Library, Google Scholar, Scopus e EBSCO.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: Estudos em inglês, que envolviam tratamentos sistêmicos para psoríase pediátrica.</p> <p>- Objetivo: Essa revisão foca no uso de tratamentos sistêmicos para psoríase pediátrica e suas características específicas, analisando as poucas evidências</p>	<p>- Número de estudos incluídos: não informado.</p> <p>- Número de participantes: não informado.</p>	<p>Crianças com psoríase.</p>	<p>- Intervenção: *Fototerapia;</p> <p>*Medicamentos sistêmicos não biológicos: ciclosporina 1.5 a 5 mg/kg/dia; ésteres de ácido fumárico menor ou igual a 720 mg/dia; metotrexato 0,2 a 0,7mg/kg/semana; retinoides menor ou igual a 0.5 a 1 mg/kg/dia);</p> <p>* Medicamentos sistêmicos biológicos: Etanercepte 0,8 mg/kg/semana ou 0,4 mg/kg 2x/semana; Infliximabe 3–5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada</p>	<p>-Remissão completa; -Redução de pelo 75% na gravidade da doença;</p>	<p>*Fototerapia: BB-UVB compreende a porção mais efetiva da radiação solar e produz resposta excelente em casos de psoríase gutata. NB-UVB é menos eritematogênico do que BB-UVB e tem se mostrado mais efetivo, especialmente para a forma gutata ou para forma de placa fina. NB-UVB é considerado o tipo de fototerapia mais eficaz e seguro para crianças. Em 2011, um estudo retrospectivo mostrou depuração completa em 51% das crianças e uma boa resposta (melhora de pelo menos 75%) em 41% em um período de tratamento, em média, de 3.3 meses. Diversas séries de casos publicadas mostram a eficácia da fototerapia UVB no tratamento de psoríase gutata, em crianças de 2-18</p>	<p>Não relatadas.</p>

	<p>disponíveis na literatura, expandindo as modalidades terapêuticas e guiando o dermatologistas no melhor controle da psoríase pediátrica resistente.</p>			<p>8 semanas; Adalimumabe 0.8 mg/kg na semana 0 e 1 e depois a cada 2 semanas; Ustekinumabe 0.750 mg/kg (para pacientes com 60kg ou menos; de outra forma, mesma dose que adultos) na semana 0 e 4 e depois, a cada 12 semanas;</p> <p>- Tempo de uso: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento pós tratamento: Tempo de seguimento pós-tratamento não relatado.</p>		<p>anos, com boa resposta em 25-34 tratamentos.</p> <p><i>*Medicamentos sistêmicos não biológicos:</i> Uso desse tipo de medicamento em caso de crianças, devido aos efeitos adversos, é restrito a psoríase resistente, doença grave ou difusa ou presença de PsA juvenil. Recente estudo retrospectivo francês, com 154 crianças com psoríase moderada a grave, mostrou que acitretina era a terapia mais usada (54,4%) e usada como primeira linha (76,6%). Esse estudo considerou Metotrexato e CsA como primeiras linhas também.</p> <p><i>*Medicamentos biológicos:</i> Evidências que suportam o uso em crianças ainda são fracas; são um tratamento atrativo para crianças por envolver esquemas de doses mais convenientes e monitorização laboratorial menos frequente.</p>	
<p><i>Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2015</i></p>	<p>- Meta-análise e revisão sistemática</p> <p>- Período da busca: até 5 de janeiro de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: Embase, Medline, Medline in process e The Cochrane Library.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs publicados que investigassem tratamentos em doses comumente usadas de</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 25 ECRs com 2 a 4 grupos de estudo (dez ensaios foram inicialmente controlados por placebo, 11 ensaios tiveram placebo e tratamento ativo como controle e quatro ensaios tiveram pelo menos um tratamento ativo como controle).</p> <p>- Número de participantes: 11279</p>	<p>- Adultos com psoríase tipo placa de moderada a grave.</p>	<p>- Intervenção: adalimumabe (40 a 80 mg), apremilaste (30 mg), etanercepte (50 mg), infliximabe 5 mg/Kg, secuquinumabe (150 a 300 mg), ustekinumabe (45 a 90 mg).</p> <p>- Controle: placebo e tratamento ativo (isolado ou combinado com outro tratamento).</p>	<p>- Eficácia: PASI 75 (primário), PASI 90, PGA, redução na DLQI média, pacientes com pelo menos um evento adverso, pacientes com pelo menos um evento adverso grave e retirada do estudo devido a eventos adversos.</p> <p>- Segurança: o uso de biológicos aumentou o risco de reativação de tuberculose. As taxas de SAE, infecções graves, linfoma e insuficiência</p>	<p>- Com relação ao PASI 75, os RR combinados para infliximabe (13,07, IC 95% 8,60-19,87), secuquinumabe (11,97, IC 95% 8,83-16,23), ustekinumabe (11,39, IC 95% 8,94- 14,51), adalimumabe (8,92, IC 95% 6,33-12,57), etanercepte (8,39, IC 95% 6,74-10,45) e apremilaste (5,83, IC 95% 2,58-13,17) mostram superioridade do tratamento de longa duração com biológicos e apremilaste em comparação com placebo.</p>	<p>- Na maioria dos estudos de longo prazo, os grupos placebo foram interrompidos após a indução (usualmente de 12 a 16 semanas). Foi necessário realizar uma abordagem de imputação para fazer com que os dados de eficácia a longo prazo desses estudos se tornassem adequados para meta-análise).</p>

	<p>acitretina, adalimumabe, apremilaste, CSA, etanercepte, éster de ácido fumárico, infliximabe, MTX, secuquinumabe ou ustequinumabe. A comparação deveria ser feita com placebo, outro tratamento ativo incluído ou a combinação de dois tratamentos incluídos. Os dados deveriam estar disponíveis por um período de tratamento de pelo menos 24 semanas. A população de pacientes era composta de adultos que sofriam de psoríase tipo placa de moderada a grave. Os estudos tiveram que relatar pelo menos um resultado de eficácia ou segurança para o tratamento a longo prazo. Não foram aplicadas restrições de idioma.</p> <p>- Objetivo: fornecer uma visão abrangente acerca de evidências sobre a eficácia ou a segurança de tratamentos sistêmicos para a psoríase moderada a grave em terapia de longa duração nos pacientes adultos, com base em ensaios clínicos randomizados</p>	<p>(variando de 48 a 1306).</p>		<p>- Tempo de tratamento: mínimo de 24 semanas.</p> <p>- Tempo de seguimento: a duração dos estudos não foi relatada.</p>	<p>cardíaca congestiva não foram significativamente diferentes.</p>	<p>- Com relação aos parâmetros de segurança, não foram observadas diferenças entre adalimumabe, etanercepte ou infliximabe em relação ao placebo. Não foram identificados dados dos estudos controlados por placebo sobre tratamentos convencionais.</p> <p>- Os estudos comparativos mostraram uma eficácia superior de secuquinumabe e infliximabe em relação a etanercepte e de infliximabe em relação ao metotrexato.</p> <p>- A partir da evidência disponível, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe são os tratamentos de longo prazo mais eficientes. Os dados sobre os tratamentos convencionais são insuficientes.</p>	<p>- É necessário haver uma maior padronização quanto aos dados de segurança, visto que a evidência é fortemente limitada. Não foram realizadas imputações dos dados de segurança a longo prazo do grupo placebo, pois não foi possível fazer suposições sobre a ocorrência de eventos adversos durante o tratamento. Além disso, entre os produtos biológicos, os dados relatados em publicações sobre ustequinumabe e secuquinumabe não eram adequados para analisar os resultados de segurança pré-definidos, e as conclusões sobre potenciais danos causados por esses parâmetros não puderam ser desenhadas.</p> <p>- São necessários estudos mais longos para permitir comparações de eficácia e segurança com maior validade.</p>
--	--	---------------------------------	--	---	---	--	--

<p><i>Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials, 2014.</i></p>	<p>- Meta-análise</p> <p>- Período da busca: de primeiro de janeiro de 2009 até 18 de outubro de 2012.</p> <p>- Bases consultadas: German S3-psoriasis guidelines, Medline, Medline in Process, Embase e The Cochrane Library.</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: foram incluídos todos os ECRs totalmente publicados investigando a eficácia de MTX, CSA, retinoides, ésteres de ácido fumárico, infliximabe, adalimumabe, alefacepte ou ustequinumabe em uma dose terapêutica recomendada para pacientes adultos com psoríase em placas de moderada a grave. Estudos com <75% dos pacientes com psoríase em placa não foram considerados. Estudos que investigaram terapias combinadas de diferentes tratamentos, e publicações sem dados originais (por exemplo, revisões) ou um relatório completo disponível (por exemplo, cartas, resumos) foram excluídos. A linguagem de publicação foi</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 48 ECRs.</p> <p>- Número de participantes: 16696.</p>	<p>- Adultos com psoríase em placas de moderada a grave.</p>	<p>- Intervenção: MTX (2,5 a 25 mg), CSA (2 a 5 mg/Kg), retinoides, ésteres de ácido fumárico (30 mg), infliximabe (3 e 5 mg/Kg), adalimumabe (40 ou 80 mg), etanercepte (25 ou 50 mg), alefacepte (0,025 mg/Kg a 15 mg) ou ustequinumabe (45, 63 ou 90 mg).</p> <p>- Controle: placebo</p> <p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento: a duração dos estudos variou de 12 a 96 semanas.</p>	<p>- Eficácia: o desfecho primário foi a proporção de participantes do estudo atingindo PASI \geq 75% e o desfecho secundário as taxas de resposta do PASI 50 e PASI 75. Como indicadores de segurança, o número de eventos adversos, proporções de pacientes com pelo menos um evento adverso, e as retiradas em cada grupo de tratamento foram abstraídas.</p> <p>- Segurança: não houve diferenças significativas quanto a eventos adversos e taxas de retirada entre etanercepte e ustequinumabe, ustequinumabe e placebo, infliximabe e placebo, infliximabe e MTX, adalimumabe e placebo, adalimumabe e MTX. Os pacientes que receberam CSA foram menos propensos a experimentar um evento adverso do que os pacientes que receberam etretinato, e tiveram menor probabilidade de serem retirados do estudo em comparação com aqueles tomando MTX. Os eventos adversos ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam MTX versus placebo em um estudo. As taxas de eventos adversos e retiradas não diferiram</p>	<p>- A evidência qualitativa e quantitativa é muito mais forte para intervenções biológicas do que para tratamentos convencionais.</p> <p>- Em ensaios controlados por placebo, infliximabe foi o mais eficaz (RD 76%, 95% intervalo de confiança 73%-79%). Adalimumab (RD 61%, IC 95% 56%-67%) e ustequinumabe 45 mg (RD 63%, 95% IC 59%-66%) e 90 mg (RD 67%, IC 95% 60%-74%) tiveram efeito semelhante eficácia. Estes produtos biológicos são mais eficazes do que etanercepte e todos os tratamentos convencionais.</p> <p>- Ensaios comparativos indicam a superioridade do adalimumabe e infliximabe sobre metotrexato (MTX), a superioridade do ustequinumabe sobre etanercepte, a superioridade não significativa da ciclosporina sobre o MTX e a eficácia dose-dependente de etanercepte e ustequinumabe.</p> <p>- O ácido fumárico é tão eficaz quanto o MTX.</p> <p>- A segurança dos tratamentos não pôde ser combinada devido à falta de padronização nos relatos dos estudos.</p>	<p>- Os estudos que investigaram tratamentos convencionais foram mais provavelmente tendenciosos devido ao ocultamento de alocação ser indefinido, o cegamento incompleto ou não realizado e os dados de desfecho incompletos.</p> <p>- Devido a limitar esta revisão a ensaios publicados em inglês e alemão, evidências relevantes podem ter sido perdidas.</p>
---	---	---	--	--	--	--	---

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

	<p>recebido (ou tenham sido elegíveis para receber) previamente tratamento sistêmico ou fototerapia, embora o tipo e a frequência desses tratamentos prévios tenha variado entre os estudos. Os estudos deveriam ser de fase II ou III, duplos-cegos, realizados na América do Norte ou Europa e ter relatado a porcentagem de pacientes que alcançaram uma redução de 75% PASI medida entre as semanas 8 e 16. Os braços dos estudos foram obrigados a usar uma dose aprovada pela <i>US Food and Drug Administration</i> (FDA/EUA) ou <i>European Medicines Agency</i> (EMA/UE). A qualidade de cada estudo foi avaliada usando a escala de Jadad.</p> <p>- Objetivo: Revisar a eficácia comparativa a curto prazo de tratamentos biológicos aprovados para a psoríase moderada a grave em uma meta-análise em rede que inclui ajuste para taxas de resposta de braço de referência, de acordo com as recomendações</p>					<p>ambas as doses de etanercepte. Não houve diferenças significativas entre adalimumabe e ustequinumabe 45 mg (RR 0,98, IC 95% 0,83-1,13), adalimumabe e ustequinumabe 90 mg (RR 0,91, IC 95% 0,78-1,04) e ambas as doses de ustequinumabe (RR 0,93, IC 95% 0,85-1,01).</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

	publicadas feitas pelo DSU de NICE.						
<p><i>Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2016.</i></p>	<p>- Meta-análise e revisão sistemática</p> <p>- Período da busca: até 29 de setembro de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Medline, Embase e base de dados Cochrane.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos publicados, incluindo ECR, revisões sistemáticas ou estudos de coortes prospectivas, foram considerados para inclusão se a intervenção consistisse em um ou mais dos seguintes tratamentos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ustequinumabe e secuquinumabe. O braço de comparação poderia consistir de qualquer uma das terapias biológicas listadas, placebo ou intervenções sistêmicas não-biológicas. Somente os estudos prospectivos foram considerados. Para estudos observacionais, apenas estudos que apresentaram estimativas ajustadas foram elegíveis.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 33 estudos, sendo uma coorte e os demais ECRs.</p> <p>- Número de participantes: 18352 (13359 participantes dos ECRs e 4993 da coorte).</p>	<p>- Todas as pessoas com psoríase que estavam sendo tratadas primariamente para a doença da pele. Crianças (até 12 anos) e jovens (12 a 18 anos), pessoas com diferentes fenótipos de psoríase, e as pessoas que receberam um segundo biológico foram consideradas em diferentes estratos se os dados estivessem disponíveis.</p>	<p>- Intervenção: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustequinumabe, secuquinumabe.</p> <p>- Controle: placebo, terapia não-biológica ou outra terapia biológica.</p> <p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento: a maioria dos ECRs limitou o período controlado com placebo para 3 meses de duração. O período médio de acompanhamento na coorte foi entre 1 e 2 anos.</p>	<p>- Eficácia: ocorrência de episódio de infecção séria em pontos de tempo relatados no final do período controlado por placebo ou outro comparador. A maioria dos ECRs realizou comparações entre as semanas 12 a 16, mas também foram analisados os dados entre as semanas 20 a 30 (4 estudos) e ao marco de um ano.</p> <p>- Segurança: nos ECRs, nenhuma das terapias biológicas mostrou risco significativamente maior de infecção grave em comparação com placebo. Na coorte, o adalimumabe teve um risco significativamente maior de infecção grave (2,5 vezes o risco relacionado aos retinoides ou fototerapia).</p>	<p>- Em adultos, dados de ECRs de baixa a muito baixa qualidade não mostraram diferença significativa entre qualquer terapia biológica e placebo nas semanas 12 e 16 (OR de Peto agregado global= 0,71, IC 95% 0,36-1,41) e semanas 20 e 30 (OR=2,27, IC 95% 0,45-11,49).</p> <p>- Nenhuma diferença significativa foi encontrada em qualquer uma das outras comparações com base em dados de ECRs com pouco poder.</p> <p>- Dados prospectivos de estudo de coorte de baixa qualidade sugerem que apenas adalimumabe (HR ajustada= 2,52, IC 95% 1,47-4,32) foi associado a um risco significativamente maior de infecção grave em comparação com retinoides ou fototerapia em adultos.</p> <p>- Nenhuma associação entre terapias biológicas e infecções graves em pacientes elegíveis para os ECR foi detectada.</p>	<p>- Os resultados dos ECRs devem ser interpretados com cautela, dadas as limitações como falta de dados de longo prazo, diferenças entre as características da população em estudo comparadas com a população-alvo de pacientes em cenários do mundo real e o relato de desfechos poucos claros quanto a infecções graves.</p> <p>- Outras limitações incluem uma baixa taxa de eventos, a falta de dados informando o risco de infecção grave do infliximabe e a falta de dados comparativos, quer entre terapias biológicas quanto entre terapias sistêmicas tradicionais.</p>

	<p>- Objetivo: rever ECRs e estudos prospectivos de coorte para avaliar o risco de infecção grave envolvendo as terapias biológicas atualmente licenciadas para o tratamento de psoríase, tanto em relação a placebo, terapias sistêmicas não biológicas e, quando possível, comparados uns com os outros, com base nos dados atualmente disponíveis.</p>						
<p><i>Safety of conventional systemic therapies for psoriasis on reproductive potential and outcomes, 2015.</i></p>	<p>- Artigo de revisão</p> <p>- Período da busca: não relatado.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE e The Cochrane Library.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos obtidos pela pesquisa com os termos (metotrexato OU ciclosporina OU acitretina OU fumarol OU ésteres de ácido fumárico) E (gravidez ou lactação OU malformação congênita OU fertilidade masculina OU teratogenicidade masculina).</p> <p>- Objetivo: revisar a evidência do impacto das terapias sistêmicas comumente usadas</p>	<p>- Número de estudos incluídos: não relatado. Foram incluídos estudos de casos, coortes, estudos com modelos animais e relatos de caso.</p> <p>- Número de participantes: não relatado.</p>	<p>- Mulheres gestantes ou lactantes, homens em idade fértil.</p>	<p>- Intervenção: ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato, acitretina.</p> <p>- Controle: não relatado.</p> <p>- Tempo de tratamento: não relatado.</p> <p>- Tempo de seguimento: não relatado.</p>	<p>- Eficácia: perfil de segurança.</p> <p>- Segurança Ciclosporina: parto prematuro; aumento da prevalência de LBW; retardo do crescimento intrauterino; disfunção renal, hipertensão e pré-eclâmpsia pós-transplante hepático. Vários casos relataram que os bebês expostos à ciclosporina por meio do leite materno apresentaram níveis séricos de ciclosporina abaixo do limite de detecção e nenhum efeito adverso foi relatado. A ciclosporina pode diminuir a fertilidade masculina, em particular nas doses equivalentes ou superiores a 4 mg/Kg. Ésteres de ácido fumárico: não há revisões sistemáticas publicadas quanto aos desfechos</p>	<p>- A prática atual favorece a ciclosporina quando há falha do tratamento tópico e UVB para a psoríase para as mulheres em idade fértil e na gravidez.</p> <p>- Os efeitos das terapias sistêmicas na amamentação não são claros. A evidência sugere nenhum efeito adverso de qualquer das terapias sistêmicas na criança por meio da lactação, mas dada a relação risco-benefício da amamentação durante a terapia sistêmica, as mães devem ser aconselhadas a evitar a amamentação.</p> <p>- Em termos de efeitos sobre a fertilidade masculina e a teratogenicidade paterna, não há boas evidências para favorecer um tratamento em relação a outro. A recomendação de cessação de metotrexato três meses antes da concepção parece segura,</p>	<p>- As preocupações éticas impedem ensaios clínicos randomizados durante a gravidez, e a maioria das evidências vêm de modelos animais, séries de casos, relatos de eventos adversos e registros de segurança.</p> <p>- A maioria dos dados e conhecimentos que envolvem o uso da ciclosporina na gravidez é oriunda da literatura de transplante.</p>

	<p>para tratamento de psoríase quanto aos desfechos relacionados com gravidez, lactação, fertilidade masculina e mutagenicidade.</p>				<p>relacionados a gravidez em humanos. Não há literatura publicada sobre o uso durante a amamentação nem dados sobre a transferência dos EAFs ou de seus metabólitos para o leite. Não há dados publicados sobre a segurança de EAFs e os efeitos sobre a fertilidade masculina a teratogenicidade paterna; seu uso, portanto, não é recomendado para homens planejando uma concepção.</p> <p>Metotrexato: teratogenicidade e abortos espontâneos. Foi proposto que a exposição ao metotrexato, em doses de 10 mg por semana, nas semanas 6-8 após a concepção pode induzir malformações congênitas. Já foram descritas abnormalidades do sistema nervoso central, esquelético e cardíaco. Os efeitos na amamentação não são claros. A orientação atual é evitar a amamentação durante o uso de metotrexato devido à falta de evidência quanto aos efeitos sobre o bebê. Em relatos de casos de pacientes utilizando doses não-oncológicas de metotrexato, alguns não indicam qualquer comprometimento da qualidade do sêmen, enquanto outros têm esterilidade reversível documentada. Nos casos</p>	<p>mas é baseada no prazo de espermatogênese em vez de evidência. Não há sugestão de que nenhum dos tratamentos seja teratogênico pela exposição paterna.</p>	
--	--	--	--	--	---	---	--

					<p>envolvendo alta dose metotrexato, por exemplo, no tratamento do osteossarcoma, baixa contagem de espermatozoides, baixos volumes testiculares ou azoospermia foram encontrados, embora essas descobertas tenham sido confundidas pela quimioterapia concomitante. Em 42 gravidezes concebidas por 40 pais tratados com 7,5 mg a 30 mg por semana de metotrexato, as taxas de desfechos adversos envolvendo gestação foram semelhantes à população em geral. Em vista da falta de evidências e do potencial de mutagenicidade do metotrexato, a orientação atual sugere parar metotrexato por três meses, o prazo para um ciclo de espermatogênese, antes de tentar a concepção.</p> <p>Acitretina: dismorfias craniofaciais, malformações do quadril, meningomielocele, meningoencefalocele, sinostose múltipla e anormalidades dos membros. A acitretina é altamente teratogênica quando tomada em qualquer dose, antes e durante a gravidez. Há poucas evidências sobre a segurança da acitretina durante a amamentação e, portanto, deve ser</p>	
--	--	--	--	--	---	--

					<p>contraindicado. Em 28 homens tratados com 30-50 mg/dia de acitretina, não houve alterações nos parâmetros ou na morfologia dos espermatozoides. Com base em evidências conhecidas atuais, é segura para homens desejando conceber.</p>		
<p><i>A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis, 2018.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até 15 de julho de 2017.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Embase, Wiley Cochrane Library, CENTRAL, Elsevier Scopus, Thomson Reuters Web of Science Conference Proceedings Citation Index–Science (WOS CPCI-S), ClinicalTrials.gov, e WHO ICTRP. <i>Gray literature</i> também foi avaliada à procura de estudos que preenchessem os critérios.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs controlados por placebo de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave tratados com agentes biológicos direcionados para IL-12/23, IL-17 e IL-23 em comparação com placebo, com</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 24 ECRs (6 ECRs c/ ustekinumab, 4 c/ secukinumab, 3 c/ ixekizumab, 5 c/ brodalumab, 3 c/ guselkumab e 3 c/ tildrakizumab).</p> <p>- Número de participantes: -</p>	<p>- Pacientes >18 anos com psoríase em placas moderada a grave.</p>	<p>- Intervenção: ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab e tildrakizumab.</p> <p>- Controle: placebo.</p> <p>- Tempo de estudo: 12 - 16 semanas.</p>	<p>- Primários: número de pacientes que obtiveram 75% de melhora no PASI-75 e PGA ou IGA de 0 ou 1 na escala de 5 pontos por 12–16 semanas.</p> <p>- Secundários: PASI-90 e parâmetros de segurança [número de pacientes com pelo menos um evento adverso (EA), número de pacientes com pelo menos um evento adverso grave (SAE) e número de abandonos do tto como resultado de EA] relatado em 12-16 semanas.</p>	<p>- Ustekinumab: RR comparado a placebo p/ atingir PASI-75 foi de 13,75 (IC95% 8,49–22,28, p<0,00001) na dose de 45mg e 20,20 (IC95%13,82–29,54, p<0,00001) na dose de 90mg. Para PGA/IGA 0/1, o RR comparado a placebo foi de 9,81 (IC95% 5,70–16,89, p<0,00001) na dose de 45mg e 14,55 (IC95% 10,42–20,31, p<0,00001) na dose 90mg. Para PASI-90, o RR foi de 25,98 (IC95% 15,91–42,42, p<0,00001) na dose 45 mg e 27,04 (IC95% 12,65–57,84, p<0,00001) na dose 90 mg. Não houve diferenças no abandono do tto devido à toxicidade em ambas as doses em comparação com o placebo. Eventos adversos graves não foram significativos em ambos os grupos de tratamento em comparação com placebo. Para 45 mg, o número de EA foi ligeiramente superior ao placebo, com RR de 1,12 (IC 95% 1,03-1,21, p =0,10), mas não houve diferença na incidência de EA entre 90mg e placebo (RR 1,02, IC 95% 0,93–1,12, p =0,63).</p> <p>- Sucukinumab: RR comparado a placebo p/ atingir PASI-75</p>	<p>- Nenhuma conclusão além de 16 semanas pôde ser feita em relação à eficácia e segurança dos agentes do estudo nessa análise.</p> <p>- A análise não comparou diretamente IL-12/23, IL-17 e inibidores seletivos de IL-23 c/ inibidores de TNFa, apesar de que alguns estudos incluíram um braço inibidor de TNFa. Além disso, a resposta a IL-12/23, IL-17 e inibidores seletivos de IL-23 após a falha de um inibidor de TNFa não estava disponível para análise.</p> <p>- Os custos dos medicamentos não foram avaliados.</p> <p>- Resultados na artrite psoriásica não foram incluídos na análise.</p>

	<p>resultados relatados em 12 –16 semanas.</p> <p>- Objetivo: analisar a eficácia e segurança da interleucina (IL) -12 / 23, IL-17 e inibidores seletivos de IL-23 na psoríase em placa moderada a grave.</p>					<p>foi de 15,36 (IC95% 10,76–21,94, $p < .00001$) na dose 150 mg e 17,65 (IC95% 12,38–25,17, $p < 0,00001$) na dose 300mg. Para PGA/IGA 0/1, o RR comparado a placebo foi de 20,91 (IC95% 12,82–34,13, $p < 0,00001$) na dose 150 mg e 26,13 (IC95% 16,05–42,53, $p < 0,00001$) na dose 300 mg. Para PASI-90, o RR foi de 30,78 (IC95% 15,98–59,27, $p < 0,00001$) na dose 50 mg e 41,50 (IC95% 21,61–79,69, $p < 0,00001$) na dose 300mg. Não houve diferenças no abandono de tto devido à toxicidade em ambas as doses em comparação com o placebo. Eventos adversos graves também não foram significativos em ambos os grupos em comparação com placebo. O número de EAs foi ligeiramente maior nas doses 150mg e 300mg comparado ao placebo, com RR de 1,21 (IC95% 1,10–1,34, $p < 0,0001$) e 1,15 (IC95% 1,04–1,27, $p = .006$), respectivamente.</p> <p>- Ixekizumab: RR p/ atingir PASI-75 foi de 18,22 (IC95% 10,63–31,23, $p < 0,00001$) na dose 80 mg a cada 4 semanas e 19,83 (IC95% 11,07–35,52, $p < 0,00001$) na dose 80mg a cada 2 semanas. Para PGA/IGA 0/1, o RR foi de 18,82 (IC95% 10,36–34,16, $p < .00001$) na dose 80mg a cada 4 semanas e 20,41 (IC95% 11,01–37,81, $p < 0,00001$) na dose 80 mg a cada 2 semanas. Para PASI-90, o RR foi de 53,58 (IC95% 14,02–204,69, $p < 0,00001$) p/ dose a cada 4</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>semanas e 63.78 (IC95% 15,21–267,49, $p < 0,00001$) p/ dose a cada 2 semanas. O número abandono de tto devido à toxicidade foi ligeiramente maior em ambos os grupos de tto em comparação com placebo, com RR de 2,35 (IC 95% 1,19-4,64, $p=0,01$) e 2,41 (IC 95% 1,22–1,4,74, $p=0,01$) para doses de 4 e 2 semanas, respectivamente.</p> <p>- Brodalumab: RR p/ atingir PASI-75 foi de 11,55 (IC95% 7,77–17,18, $p<0,00001$) na dose 140mg e 14,79 (IC95% 9,86–22,16, $p<0,00001$) na dose 210mg. Para PGA/IGA 0/1, o RR foi de 16,59 (IC95% 11,72–23.49, $p<0,00001$) na dose 140mg e 21,93 (IC95% 15,52–31,01, $p < 0,00001$) na dose 210 mg. Para PASI-90, o RR foi de 23,11 (IC95% 14,69–36,36, $p<0,00001$) na dose 140mg e 32,21 (IC95% 20,51–50,59, $p<0,00001$) na dose 210mg. Não houve diferenças no abandono devido a EAs em qualquer dose de tratamento em comparação com placebo. Eventos adversos sérios não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento e placebo. O número de EAs foi ligeiramente maior com brodalumab 140 mg e 210 mg em comparação com placebo, com RR de 1,12 (IC 95% 1,03-1,21, $p=0,005$) e 1,17 (IC 95% 1,07-1,27, $p=0,0005$), respectivamente.</p> <p>- Tildrakizumab: RR p/ atingir PASI-75 foi de 11,02 (IC95%</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>7,17–16,93, $p < 0,00001$) na dose 100 mg e 11,45 (IC95% 7,45–17,58, $p < 0,00001$) na dose 200mg. Para PGA/IGA 0/1, o RR foi de 10,03 (IC95% 6,45–15,59, $p < 0,00001$) na dose 100 mg e 10,97 (IC95% 6,44–18,69, $p < 0,00001$) na dose 200 mg. Para PASI-90, o RR foi de 17,27 (IC95% 8,24–36,19, $p < 0,00001$) na dose 100 mg e 17,97 (IC95% 8,58–37,64, $p < 0,00001$) na dose 200 mg. Não houve diferenças no abandono devido à toxicidade para o tildrakizumab 100mg e 200mg comparado ao placebo. Eventos adversos graves e número de eventos adversos totais não foram significativos em ambos os grupos em comparação com placebo.</p> <p>- Guselkumab: RR p/ atingir PASI-75 foi de 12,40 (IC95% 8,87–17,34, $p < 0,00001$). Para PGA/IGA 0/1, o RR foi de 10,84 (IC95% 7,91–14,85, $p < 0,00001$). Para PASI-90, o RR foi de 27,19 (IC95% 15,53–47,61, $p < 0,00001$).</p>	
<p><i>Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, 2017.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até 31 de março de 2016.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Library, MEDLINE e Embase, U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency, companhias farmacêuticas, plataformas de pesquisa online,</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 38 ECRs.</p> <p>- Número de participantes: 18024.</p>	<p>- Pacientes com psoríase em placas, com a porcentagem de pacientes do sexo masculino variando de 53% a 90%, a porcentagem com artrite psoriática de 3% a 37%, média de faixa etária 39, 2–55, 7 anos, duração média da psoríase 11, 9– 21, 5 anos, faixa média do PASI 11, 5–30, 3.</p>	<p>- Comparações: adalimumabe; etanercept; ixekizumab; infliximab; secukinumab; ustekinumab; metotrexato; placebo.</p> <p>- Tempo de estudo: 10 - 30 semanas.</p>	<p>- Primários: eventos adversos cardiovasculares maiores: IAM, acidente cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico) ou morte cardiovascular.</p>	<p>- Nenhum EA cardiovascular maior foi observado em 29 estudos, enquanto que 9 ECRs relataram que 10 pacientes experimentaram algum evento.</p> <p>- Não houve diferença significativa no risco de eventos associados ao uso de terapias biológicas em geral (OR 1, 45, IC 95% 0, 34–6, 24, $p=0,62$, $I^2=8\%$); inibidores do fator de necrose tumoral-α (adalimumab, etanercept e infliximab) (OR 0, 67, IC 95% 0,</p>	<p>- O objetivo principal dos estudos incluídos era examinar a eficácia e apenas 10 deles forneceram uma definição de evento adverso cardiovascular maior e estabeleceram um comitê para julgar casos suspeitos.</p> <p>- A maioria dos estudos tem um tamanho de amostra relativamente</p>

	<p>registros de estudos online e referências dos estudos incluídos.</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: ECRs relatando eventos adversos em adultos com psoríase em placas que receberam pelo menos uma dose de terapia biológica licenciada, terapia sistêmica convencional ou placebo.</p> <p>- Objetivo: avaliar o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores em pacientes adultos com psoríase em placas que são expostos a terapias biológicas.</p>					<p>10-4, 63, $p=0,69$); agentes anti-IL-17A (secukinumab e ixekizumab) (OR 1, 00, IC 95% 0, 09-11, 09, $p=1,0$) ou ustekinumab (OR 4 48, IC 95% 0, 24-84, 77, $p=0,32$).</p> <p>- Comparando ustekinumab 45 mg vs. 90 mg e secukinumab 150 mg vs. 300 mg, as OR sugerem que não houve diferenças significativas no risco de eventos (OR 1, 00, IC 95% 0, 06-16, 03, $P = 1, 00$ em 4 estudos com ustekinumabe e OR 0 ,13, IC 95% 0, 01-1, 30, $P = 0, 08$ em 5 estudos c/ secukinumab).</p>	<p>pequeno e uma curta duração da fase de tratamento.</p> <p>- A maioria dos estudos incluídos são ensaios de fase 3, que tendem a incluir pacientes com menos comorbidades do que os observados na prática clínica de rotina e também excluem pacientes idosos, que estão em risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares.</p>
<p><i>Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, 2017.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise em rede.</p> <p>- Período da busca: não especificado.</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, PubMed, Embase e Cochrane.</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: ECRs de ttos biológicos licenciados p/ psoríase de pele comparando biológicos com outros biológicos, com metotrexato ou com placebo.</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e tolerabilidade</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 41 ECRs.</p> <p>- Número de participantes: 20561.</p>	<p>- Pacientes com psoríase em placa moderada a grave.</p> <p>- 29 dos 41 (71%) dos estudos incluíram pacientes com PASI ≥ 12; 7 de 41(17%) com PASI ≥ 10; e 5 de 41 (12%) com doença "moderada a grave".</p> <p>- Todos os estudos incluíram pacientes com uso prévio de terapia sistêmica convencional. Apenas 12 de 41 (29%) estudos excluíram pacientes com uso prévio de terapia</p>	<p>- Comparações: a maioria dos estudos (38/41 [93%]) tinha dois braços, e o restante três. Foram feitas comparações controladas por placebo p/ todos os tratamentos e desfechos. As comparações ativas diretas entre os biológicos foram limitadas a ixekizumab, ustekinumab ou secukinumab vs. etanercept e ustekinumab vs. secukinumab. Houve também comparações diretas entre metotrexato e</p>	<p>- Eficácia: <i>Clear/nearly clear</i> (atividade residual mínima/PASI > 90/0 ou 1 no PGA) e mudança no índice de qualidade de vida dermatológico (DLQI).</p> <p>- Tolerabilidade: abandono devido a efeito adverso.</p>	<p>- Todas as terapias biológicas e o metotrexato tiveram maior probabilidade de <i>clear/nearly clear</i>, PASI 75 e mudança no DLQI comparados com placebo em 12-16 semanas. Em termos de <i>clear/nearly clear</i> e PASI 75, ixekizumab teve melhores resultados (SUCRA 99.4) e placebo piores (SUCRA 0.0). Secukinumab foi melhor (SUCRA 84.3) e placebo pior (SUCRA 0.1) em termos de mudança no DLQI. Em termos absolutos, houve uma diferença de 112 pessoas a mais (IC95% 21,231), a cada mil, atingindo <i>clear/nearly clear</i> c/ ixekizumab comparado com secukinumab, ou 259 (IC95% 155,341) pessoas a mais, a cada mil,</p>	<p>- Falta de dados a longo prazo, limitando a análise a resultados de curto prazo; os resultados em 3-4 meses representam um período de tempo relativamente curto.</p> <p>- A generalização é limitada às populações incluídas nos ECRs. Estas populações podem ser significativamente diferentes dos pacientes tratados na prática clínica cotidiana.</p> <p>- Pode haver efeitos</p>

	<p>de terapias biológicas licenciadas para psoríase de pele - adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab, ustekinumab e ixekizumab - comparados entre si e também com metotrexato ou placebo.</p>		<p>biológica.</p>	<p>adalimumabe ou infliximabe.</p> <p>- Tempo de estudo: até 16 semanas.</p>		<p>com ixekizumab comparado com ustekinumab. Ou seja, NNT de 4 (IC95% 3,7) para a comparação ixekizumab-ustekinumab.</p> <p>- Houve significativamente maior chance de abandono devido a EAs c/ infliximab ou ixekizumab comparado com placebo. Comparado com etanercept, infliximab foi associado a maior chance de abandono devido a EAs. Ixekizumab foi associado com maiores chances de abandono comparado com adalimumab, ustekinumab, e secukinumab. Ustekinumab teve melhores resultados (SUCRA 82.3) e infliximab piores (SUCRA 3.5).</p> <p>- Três grupos de tratamentos foram identificados com relação à eficácia avaliada por clear/nearly clear e mudança no DLQI em conjunto. Adalimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab, e ustekinumab tiveram resultados similares em relação a esses parâmetros. Etanercept e metotrexato formaram um grupo separado que teve menos eficácia em se tratando desses 2 desfechos. Placebo formou um grupo próprio, c/ baixa eficácia. Três grupos de tratamentos foram identificados considerando-se eficácia (clear/near clear) e tolerabilidade (abandono devido a EAs) conjuntamente. Adalimumab, secukinumab, e ustekinumab formaram um grupo, c/ alta eficácia e tolerabilidade. Infliximab e</p>	<p>importantes dependentes da dose na eficácia e segurança, o que não foi analisado.</p> <p>- O risco de viés entre os estudos variou de baixo a alto.</p> <p>- Foram encontradas algumas inconsistências.</p>
--	--	--	-------------------	---	--	--	--

						<p>ixekizumab formaram outro grupo, caracterizado por alta eficácia com pouca tolerabilidade. Etanercept, metotrexato e placebo formaram outro grupo, c/ pouca eficácia e moderada tolerabilidade. Os mesmos grupos foram identificados ao se comparar mudança no DLQI e abandono devido a EAs.</p> <p>- Foi feita análise de subgrupo com estudos comparando apenas doses licenciadas de biológicos. Os rankings relativos foram os mesmos da análise principal para os resultados de eficácia. P/ os resultados de abandono, etanercept foi melhor (SUCRA 77.8) e metotrexato pior (SUCRA 6.7).</p>	
<p><i>Efficacy of Systemic Treatments of Psoriasis on Pruritus: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis, 2018.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: Janeiro de 1990 a Setembro de 2016.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed e Trip Database.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: não especificados.</p> <p>- Objetivo: avaliar o efeito dos tratamentos sistêmicos de psoríase na coceira psoriática.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 35 na revisão, 13 na meta-análise.</p> <p>- Número de participantes: -</p>	<p>- Pacientes com psoríase crônica moderada a grave (com acometimento de > 10%-15% da área total da superfície corporal e PASI mínimo de 10-13, dependendo dos estudos) e um incluiu apenas psoríase grave (PASI > 18). No entanto, a intensidade do prurido no início do estudo foi variável entre os estudos. Em geral, o prurido foi medido no início entre 5 e 7/10.</p>	<p>- Intervenção: fototerapia UVB, inibidores da calcineurina (ciclosporina e voclosporina), biológicos (efaluzimab, etanercept, infliximab, adalimumab, secukinumab, ixekizumab, e brodalumab) e pequenas moléculas (apremilast, tofacitinib, e baricitinib).</p> <p>- Tempo de estudo: 12 semanas.</p>	<p>- Medida da coceira por meio de escores de prurido - Itch VAS (0-10), Itch NRS (0-10) e ISS (0-10).</p>	<p>- Anti-IL-17, inibidores JAK, adalimumab e apremilast mostraram ser efetivos na redução da prurido decorrente da psoríase com magnitudes de efeito variáveis.</p> <p>- Meta-análise comparando o efeito do fator anti-necrose tumoral alfa vs. placebo (3 estudos): mean difference -3,34 (IC 95% -3,57 a -3,11; I²=42%; p<0,00001).</p> <p>- Meta-análise comparando o efeito de anti-IL-17 vs. placebo (4 estudos): mean difference -4,52 (IC95% -4,84 a -4,19; I²=30%; p<0,00001).</p> <p>- Meta-análise comparando o efeito de apremilast vs.</p>	<p>- Não foram incluídos na meta-análise todos os estudos incluídos na revisão sistemática porque nem todos nem todos mediram as alterações nos escores de prurido desde o início até o final do estudo.</p> <p>- Alguns dos estudos tinham tamanhos amostrais relativamente pequenos.</p> <p>- Vários estudos incluídos na revisão sistemática não eram controlados e, portanto,</p>

						<p>placebo (3 estudos): mean difference -2,18 (IC95% -2,46 a -1,90; I2=35%; p<0,00001).</p> <p>- Meta-análise comparando o efeito de inibidores JAK vs. placebo (3 estudos): mean difference -3,56 (IC95% -3,63 a -3,48; I2=25%; p<0,00001).</p>	apresentaram risco de viés.
<p><i>Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, 2018.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até 28 de setembro de 2017.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Web of Science, Embase e Cochrane.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs duplo-cegos e controlados por placebo comparando Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, e Tildrakizumab. Foram incluídos somente estudos em língua inglesa.</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e segurança a curto prazo (12-16 semanas) de biológicos com alvos IL-17 e IL-23 no tto de psoríase em</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 25 na revisão, 21 na meta-análise.</p> <p>- Número de participantes: 14935 (11100 c/ tto biológico e 3835 c/ placebo).</p>	<p>- Pacientes com diagnóstico de psoríase em placa moderada a grave.</p>	<p>- Intervenções: Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, e Tildrakizumab.</p> <p>- Tempo de estudo: 12-16 semanas.</p>	<p>- Eficácia: 75% ou mais e 90% ou mais de melhora na pontuação da área de psoríase e no índice de gravidade (PASI 75 e PASI 90).</p> <p>- Segurança: EAs, EAs graves.</p>	<p>- Ixekizumab (160 mg wk0 + 80 mg q2w) teve a maior probabilidade de atingir tanto PASI 75 (RR 21,32, 95% CI 15,48–29,36, P < 0,00001) quanto PASI 90 (RR 59.76, 95% CI 32,41–110,19, P < 0.00001) nos pontos de tempo primários, seguido por Ustekinumab e Secukinumab.</p> <p>- Quanto ao perfil de segurança, Tildtakizumab (200 mg, q4w) foi o mais seguro (RR 0,88, 95% CI 0,78–0,99, P=0,04), enquanto Ixekizumab (160mg wk0+80mg q2w) mostrou o maior risco p/ 1 ou mais EA (RR 1,26, 95% CI 1,15–1,38, P < 0,00001). Entretanto, não houve diferença significativa entre os dois biológicos considerando 1 ou mais EA graves.</p> <p>- Comparando com os biológicos que têm como alvo IL-23, o efeito agregado favoreceu os biológicos que têm como alvo IL-17 em termos de PASI 75 (PASI 75: RR 17,28, 95% CI 14,51–20,58, P < 0.00001) e PASI 90 (RR 37.19, 95% CI 26,91–51.41, P</p>	<p>- A meta-análise limitou-se aos desfechos primários.</p> <p>- Uso de pontos diferentes no tempo (12 ou 16 semanas) c/ biológicos diferentes. Outros estudos de longo prazo são necessários para confirmar a eficácia a longo prazo e a segurança desses medicamentos.</p>

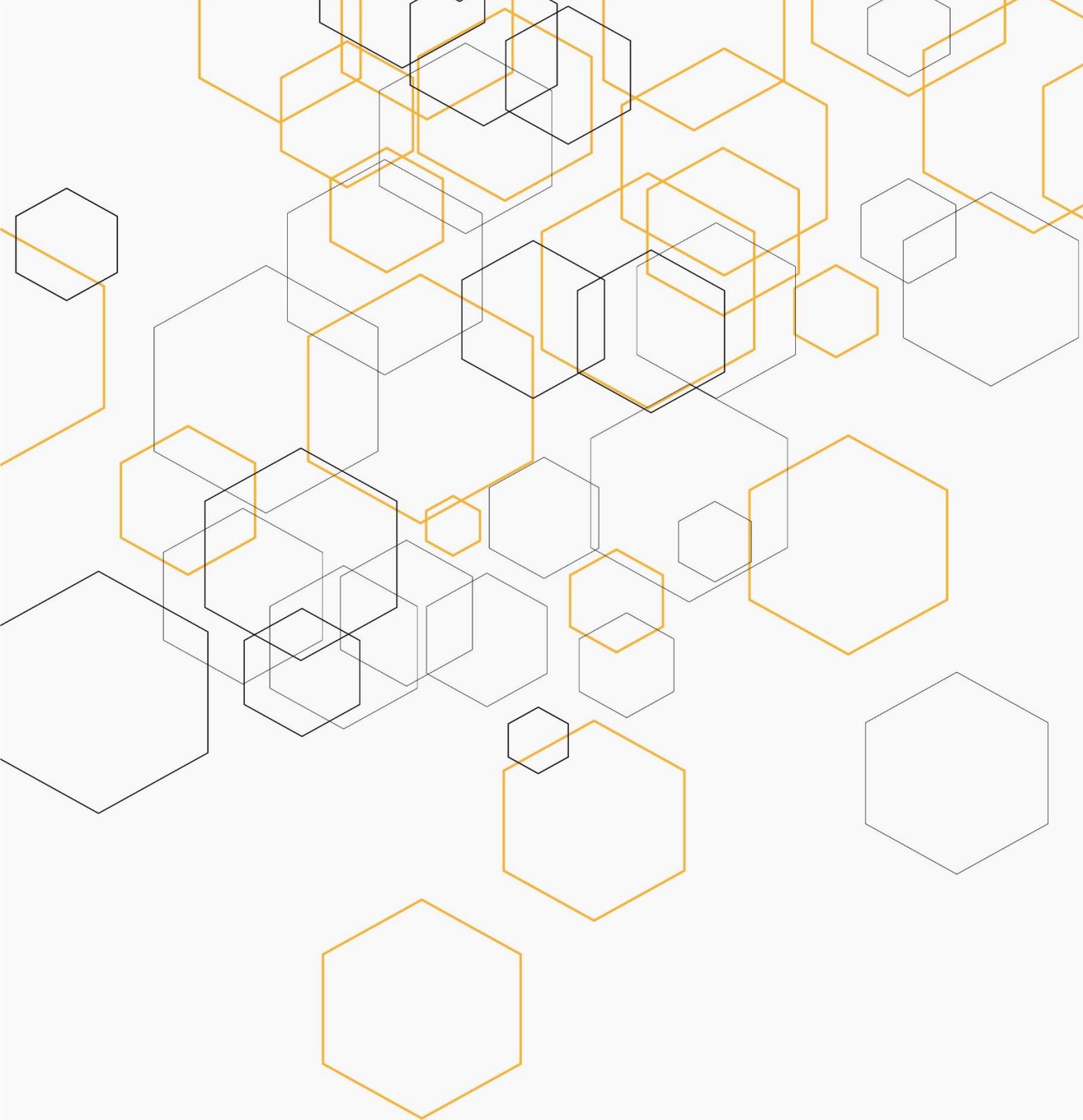
	placa moderada a grave.					<p>< 0.00001).</p> <p>- A taxa de EAs em geral foi significativamente maior (P < 0,00001) entre os biológicos que têm como alvo IL-17 (RR 1,18, 95% CI 1,12–1,24, P < 0,00001) comparado àqueles que têm como alvo IL-23 (RR 0,97, 95% CI 0,91–1,04, P = 0.44), e em relação a 1 ou mais EAs graves, não houve diferença entre os biológicos com alvo em IL-17 ou IL-23.</p> <p>- A meta-análise mostra que ixekizumab é o tratamento a curto prazo mais efetivo, mas também é a escolha terapêutica de maior risco entre os biológicos incluídos no estudo, enquanto Tildakizumab se mostrou a melhor alternativa em relação à segurança. Além disso, biológicos que inibem IL-17 se mostraram superiores àqueles que têm como alvo IL-23 em termos de eficácia, mas, ao mesmo tempo, oferecem maior risco.</p>	
<p><i>Anti-TNF agents for paediatric psoriasis (Review)</i>, 2015.</p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>- Período da busca: até julho de 2015.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase e LILACS. Também foram checados 13 registros de ensaios clínicos, as referências dos estudos incluídos e artigos de</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 1.</p> <p>- Número de participantes: 211.</p>	<p>- Idade média dos pacientes: 13 anos.</p>	<p>- Intervenção: etanercept (dose de 0.8 a 50 mg por quilograma de peso corporal).</p> <p>- Controle: placebo.</p> <p>- Tempo de seguimento: 48 semanas.</p>	<p>- Primários: número de participantes alcançando uma melhoria de 75% na área de psoríase e PASI 75 em comparação com a linha de base, melhoria na qualidade de vida (índice de qualidade de vida dermatológico infantil - CDLQI) e efeitos adversos.</p> <p>- Secundários: proporção de pacientes atingindo PASI 50 e PGA (Physician's Global Assessment).</p>	<p>- Na semana 12, 57% versus 11% que receberam etanercept ou placebo, respectivamente, atingiram o PASI 75 (RR 4,95, IC95% 2,83 a 8,65; evidência de alta qualidade). Redução de risco absoluto e o NNT para obter benefício com etanercept foi de 45% (IC 95% 33,95 a 56,40) e 2 (IC 95% 1,77-2,95), respectivamente. PASI 50: RR 3,26 (IC95% 2,26-4,71, evidência de alta qualidade). PASI 90: RR 4,10 (IC95% 1,88-8,95, evidência de alta qualidade).</p>	<p>- Alto risco de viés de publicação, já que foi incluído somente um estudo, financiado pela indústria farmacêutica.</p>

	<p>revisão pertinentes. Foram pesquisados registros de conferências e contatados autores de estudos e fabricantes farmacêuticos relevantes. Bases de dados de EAs da US Food and Drug Administration's e European Medicines Agency também foram pesquisados.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: todos os ECRs relevantes que avaliaram a eficácia e segurança de agentes anti-TNF para o tratamento da psoríase em placas crônicas em pacientes com menos de 18 anos de idade.</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de agentes anti-TNF no tto de psoríase pediátrica.</p>					<p>- A melhoria da pontuação inicial do CDLQI na semana 12 foi melhor no grupo etanercept do que no grupo placebo (52,3% vs. 17,5%, respectivamente (P = 0,0001)). A análise entre os grupos mostrou magnitude de efeito clinicamente importante (diferença média de 2,30, IC 95% 0,85 a 3,75; evidência de moderada qualidade).</p> <p>- Três eventos adversos sérios foram relatados, mas foram resolvidos sem sequelas. Mortes ou outros eventos como tumores malignos, infecções oportunistas, tuberculose ou desmielinização não foram relatados.</p> <p>- 13% dos pacientes do grupo placebo e 53% no grupo etanercept tiveram PGA <i>clear or almost clear</i> (RR 3,96, IC95% 2,36 a 6,66; evidência de alta qualidade) na semana 12.</p>
<p><i>Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review), 2017.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise em rede.</p> <p>- Período da busca: até dezembro de 2016.</p> <p>- Bases consultadas: CENTRAL, MEDLINE, Embase, e LILACS. Também foram pesquisados 5 registros de ensaios clínicos e relatórios da FDA/EUA e EMA/UE. Foram checadas as referências dos estudos incluídos e</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 109.</p> <p>- Número de participantes: 39 882.</p>	<p>- 68% homens.</p> <p>- Média geral de idade 44 anos.</p> <p>- Score médio geral do PASI no início do estudo de 20 (variando de 9,5 a 39).</p>	<p>- Comparações: agentes sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato), pequenas moléculas (apremilast, tofacitinibe, ponesimod), anti-TNF alfa (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe), anti-IL12 / 23</p>	<p>- Eficácia: PASI 90, PASI 75 e Physician Global Assessment (PGA) 0/1.</p> <p>- Segurança: EAs graves.</p>	<p>- Todas as intervenções (agentes sistêmicos convencionais, pequenas moléculas e tratamentos biológicos) foram mais eficazes do que placebo p/ atingir PASI 90. Os biológicos anti-IL17, anti-IL12 / 23, anti-IL23 e anti-TNF alfa foram mais eficazes que as pequenas moléculas e os agentes sistêmicos convencionais. Pequenas moléculas foram associadas a uma maior chance de atingir o PASI 90 em comparação aos agentes</p>

	<p>excluídos, bancos de dados de Cias farmacêuticas e relatórios de eventos de dermatologia.</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs de tratamentos sistêmicos e biológicos de adultos com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriásica com psoríase moderada a grave acometendo pele, em comparação com placebo ou outro agente ativo.</p> <p>- Objetivo: comparar a eficácia e segurança de agentes sistêmicos convencionais, pequenas moléculas, anti-TNF alfa, anti-IL12 / 23, anti-IL17, anti-IL23 e outros biológicos no tto de pacientes com psoríase moderada a grave, apresentando esses tratamentos de acordo com a sua eficácia e segurança.</p>			<p>(ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab) e outros biológicos (alefept, itolizumab).</p> <p>- A maioria dos estudos foi controlada por placebo (67%), 23% foram <i>head-to-head</i>, e 10% de vários braços, tanto com comparador ativo quanto placebo.</p> <p>- Tempo de estudo: 12-16 semanas.</p>		<p>sistêmicos convencionais.</p> <p>- A nível de fármaco, em termos de atingir o PASI 90, todos os agentes anti-IL17 e guselkumab foram mais eficazes do que os agentes anti-TNF alfa infliximab, adalimumab e etanercept, mas não certolizumab. O ustekinumab foi superior ao etanercept. Tofacitinibe foi significativamente superior ao metotrexato.</p> <p>- Ixekizumabe, secucinumabe, brodalumabe, guselkumabe, certolizumabe e ustequinumabe superaram outros medicamentos quando comparados ao placebo em termos de atingir o índice PASI 90: o mais eficaz foi o ixekizumabe (RR 32,45, IC95% 23,61 para 44,60; SUCRA = 94,3; evidência de alta certeza), seguido por secukinumab (RR 26,55, IC 95% 20,32 a 34,69; SUCRA = 86,5; evidência de alta certeza), brodalumab (RR 25,45, IC95% 18,74 a 34,57; SUCRA = 84,3; evidência de certeza moderada), guselkumabe (RR 21,03, IC95% 14,56 a 30,38; SUCRA = 77; evidência moderada-segura), certolizumabe (RR 24,58; IC 95% 3,46 a 174,73; SUCRA = 75,7, evidência de certeza moderada), e ustecinumab (RR 19.91, IC 95% 15,11 a 26,23; SUCRA = 72,6; evidência de alta certeza).</p> <p>-Não houve diferença</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>significativa entre todas as intervenções e placebo em relação ao risco de EAs graves: o ranking relativo sugeriu que metotrexato estava associado ao melhor perfil de segurança em relação a todos os EAs graves (RR 0,23; IC95%) 0,05 a 0,99; SUCRA = 90,7; evidência de certeza moderada), seguido por ciclosporina (RR 0,23, IC 95% 0,01 a 5,10; SUCRA = 78,2; evidência muito baixa certeza), certolizumab (RR 0,49, IC 95% 0,10 a 2,36 SUCRA = 70,9; evidência de certeza moderada), infliximabe (RR 0,56, IC 95% 0,10 a 3,00; SUCRA = 64,4; evidência de certeza muito baixa), alefacept (RR 0,72, IC 95% 0,34 a 1,55; SUCRA = 62,6; evidência de baixa certeza) e ésteres de ácido fumárico (RR 0,77, IC 95% 0,30 a 1,99; SUCRA = 57,7; evidência de certeza muito baixa). EAs cardíacas maiores, infecções graves ou malignidades foram relatados nos grupos placebo e intervenção.</p> <p>- Considerando tanto a eficácia (PASI 90) quanto a aceitabilidade (EAs graves), os tratamentos mais eficazes também tiveram mais EAs graves em comparação com os outros tratamentos, e o ustecinumab, infliximabe e certolizumabe pareceram ter o melhor equilíbrio entre eficácia e aceitabilidade.</p> <p>-E m relação aos outros resultados de eficácia, PASI 75 e Physician Global Assessment</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

<p><i>Short-term efficacy and safety of new biologic agents targeting IL-23/Th17 pathway for moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis, 2016.</i></p>	<p>- Revisão sistemática e meta-análise em rede.</p> <p>- Período da busca: -</p> <p>- Bases consultadas: -</p> <p>- Crítérios de elegibilidade: estudos em língua inglesa, randomizados, controlados por placebo ou <i>head-to-head</i> de infliximabe, etanercepte, adalimumabe, ustekinumabe ou secukinumabe como monoterapia para o tratamento da psoríase em placas em pacientes adultos.</p> <p>- Objetivo: avaliar as evidências diretas e indiretas p/ eficácia e segurança a curto-prazo de novos biológicos que têm como alvo IL-23/Th17 em comparação com medicamentos anti-TNF-α p/ o tto de psoríase em placa moderada a grave.</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 27.</p> <p>- Número de participantes: 10 629 (6 540 p/ biológicos; 4089 p/ ttos convencionais).</p>	<p>- A duração média da doença prévia foi de 18,3 anos (10-23) e a gravidade da doença foi avaliada com uma pontuação PASI basal de 20,2 (15-27) e BSA de 28,1% (20-45). A artrite psoriásica foi diagnosticada em 27,3% dos casos (14 a 78%).</p> <p>- Os ensaios incluíram 67% (54%-79%) participantes do sexo masculino com uma idade média de 45 anos (35-51).</p>	<p>- Comparações: infliximab, secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept; placebo.</p> <p>- Tempo de estudo: 10-16 semanas.</p>	<p>- Eficácia: PASI 75, PASI 90, número de pacientes com 5 pontos no IGA ou PGA ou static Physician's Global Assessment (sPGA), número de pacientes com DLQI (Dermatology Life Quality Index).</p> <p>- Segurança: número de pacientes com pelo menos um EA, número de pacientes com pelo menos um EA grave (SAE), número de pacientes com pelo menos um EA infeccioso e número de pacientes que abandonaram o tto devido a AE.</p>	<p>(PGA) 0/1, os resultados foram muito semelhantes aos resultados do PASI 90.</p> <p>- Infliximabe (OR: 118,89; IC95%: 60,91-232,04) e secukinumabe (OR: 87,07; IC 95%: 55,01-137,82) são o tratamento de curto prazo mais efetivo, mas são os biológicos com maior probabilidade de produzir qualquer evento adverso (EA) ou EA infeccioso, respectivamente. Ustekinumab, o terceiro mais eficaz (OR: 73,67; IC95%: 46,97-115,56), foi o único agente que não apresentou risco aumentado de eventos adversos quando comparado ao placebo.</p>	<p>- Estudo limitado aos efeitos do tratamento no PASI 75 e PASI 90, objetivos primários dos estudos.</p> <p>- A resposta ao tratamento em curtos períodos de tempo pode não ser representativa dos efeitos a longo prazo e do perfil de efeitos colaterais.</p> <p>- Inconsistências em algumas comparações.</p> <p>- Viés de publicação em alguns estudos.</p> <p>- A meta-análise inclui apenas os biológicos licenciados atualmente. Biológicos que estão pendentes de licenciamento não foram incluídos.</p>
--	--	---	--	---	---	---	---



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

